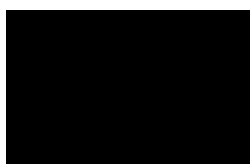




Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach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

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Kraków, wrzesień 2021

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.

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	11
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	11
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA.....	13
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	18
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY.....	19
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	23
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	28
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE.....	43
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU.....	43
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	50
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	51
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	55
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO.....	55
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY	56
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	59
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	64
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	65
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	65
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	65
8. OGRANICZENIA ANALIZY	66
9. Dyskusja	67
10. WNIOSKI KOŃCOWE	69
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ.....	70
12. BIBLIOGRAFIA	71
13. SPIS TABEL	76
14. SPIS RYSUNKÓW	77
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	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.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
BRCA	ang. <i>Breast cancer susceptibility protein gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
PARP	ang. <i>Poly (ADP-Ribose) Polymerase</i> ; <i>Polimeraza poli-ADP-rybozy</i>
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
PFS	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
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 wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu 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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [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 / tylko obserwacja (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 – uwzględniono konsekwencje kosztowe różnicy w skuteczności klinicznej porównywanych opcji postępowania (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentkami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania olaparybu pod postacią tabletek powlekanych ze środków publicznych w leczeniu przerzutowego [redacted] raka trzustki w populacji pacjentów z mutacjami BRCA) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W chwili obecnej, przede wszystkim pacjentki z rakiem jajnika mają możliwość stosowania refundowanego olaparybu (pod postacią kapsułek lub tabletek powlekanych). Stosowanie inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym raka trzustki nie jest powszechnie refundowane w Polsce [37]. Jedynie niektórzy pacjenci teoretycznie mogą korzystać z tej technologii, korzystając z indywidualnych wniosków w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Brakuje jednak informacji na temat liczby takich 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.



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

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

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

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

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach [REDACTED]

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

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny. Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

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

- liczby zdiagnozowanych przypadków raka trzustki (C25 wg ICD-10) u Polaków w wieku 15 lat i więcej w latach 1999 – 2018, zgodnie z informacjami z Krajowego Rejestru Nowotworów [56];
- odsetka występowania potwierdzonego gruczolakoraka trzustki na podstawie danych z USA [68], [69] oraz opinii ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1 Analizy ekonomicznej [115] oraz dane w arkuszu „Input_data” modelu);
- odsetka pacjentów z przerzutowym [REDACTED] (łącznie przy rozpoznaniu oraz po progresji choroby) na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1 Analizy ekonomicznej [115] oraz dane w arkuszu „Input_data” modelu), modelowania opartego na opublikowanych danych [68], [73], [75] oraz nieopublikowanych danych z Wielkiej Brytanii dostarczonych wraz z modelem oryginalnym;
- odsetka pacjentów poddawanych chemioterapii I linii w ramach leczenia choroby przerzutowej wg ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1 Analizy ekonomicznej [115] oraz dane w arkuszu „Input_data” modelu);
- liczby pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki leczonych w programie B.85. (nab-paklitaksel w I linii leczenia przy braku możliwości stosowania chemioterapii FOLFIRINOX) w latach 2017 – 2020, wg uchwał Rady NFZ [99], [100], [101], [102], [103];
- odsetka chorych poddawanych chemioterapii opartej na związkach platyny wśród pacjentów niekwalifikujących się do programu B.85. wg ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1 Analizy ekonomicznej [115] oraz dane w arkuszu „Input_data” modelu);
- odsetka chorych, u których przeprowadzane będą testy genetyczne na obecność mutacji genu BRCA w przypadku refundacji wnioskowanej technologii, określonego na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1 Analizy ekonomicznej [115] oraz dane w arkuszu „Input_data” modelu);

- odsetka pozytywnych wyników testu na obecność mutacji germinalnych BRCA wśród pacjentów rakiem trzustki określonych na podstawie danych z Niemiec i innych krajów Europy (tylko wśród pacjentów testowanych w kierunku mutacji BRCA w momencie oceny kwalifikacji do badania POLO, tj. z pominięciem pacjentów, u których test przeprowadzono przed oceną kwalifikacji do badania) raportowanych w publikacji [76] oraz opinii ekspertów przedstawionych w publikacjach [97], [98];
- [REDACTED]
- odsetka pacjentów spełniających pozostałe kryteria realizacji proponowanego programu lekowego określone na podstawie oceny spełnienia kryteriów włączenia do badania POLO [60] oraz opinii ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1 Analizy ekonomicznej [115] oraz dane w arkuszu „Input_data” modelu).

Na podstawie ww. danych określono liczbę pacjentów, którzy co roku mogą rozpoczynać leczenie olaparybem w proponowanym programie lekowym.

Przy uwzględnieniu danych na temat czasu do dyskontynuacji leczenia olaparybem pochodzących z badania POLO określono liczebność całkowitą pacjentów, którzy mogliby stosować wnioskowaną technologię w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet (pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku oraz pacjenci kontynuujący leczenie rozpoczęte w latach poprzednich).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41]. Uznano, że dostępne dowody naukowe pod postacią wyników badania 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 OS po zastosowaniu olaparybu. 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 progresji pacjentów z grupy kontrolnej badania POLO (13 z 54 pacjentów grupy kontrolnej rozpoczynających leczenie kolejnej linii). Dodatkowy efekt kliniczny tych związków mógł przelożyć 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 i czasu do 2. progresji choroby, czyli zdarzeń występujących na długo po zakończeniu stosowania olaparybu w analizowanym wskazaniu.

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [115].

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].

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.



WYNIKI I WNIOSKI

Ustalono, że liczba 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 i którzy będą kwalifikować się do leczenia podtrzymującego olaparybem (tabletki powlekane) wyniesie:

[REDAKTOWANE]

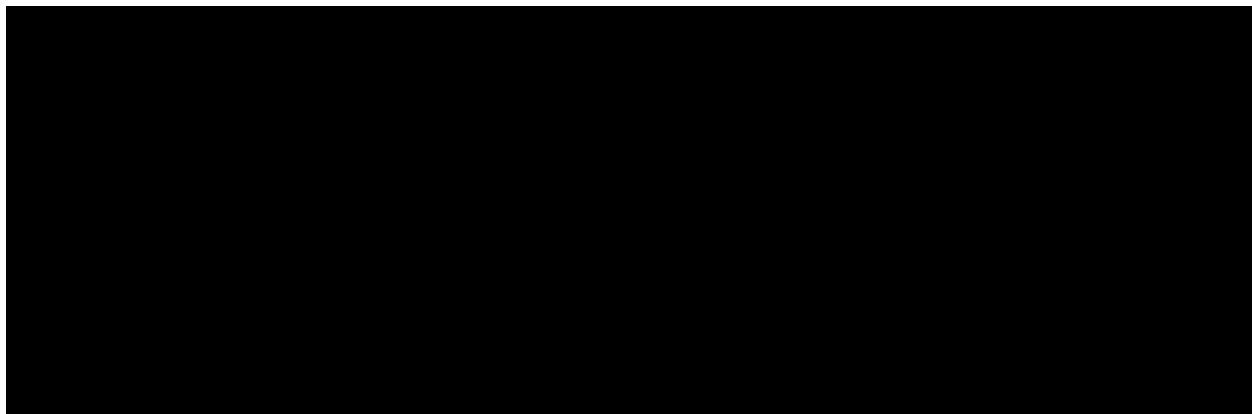
Zakładając jednostajne włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego (każdego cyklu w danym roku taka sama liczba pacjentów zostanie włączana do obserwacji) określono, że liczba pacjentów leczona w programie pod koniec każdego roku refundacji wyniesie (wartości zaokrąglone):

[REDAKTOWANE]

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

[REDAKTOWANE]

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



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 średniej długości życia bez progresji raka o 1,8 roku; przedłużenie średniej długości życia chorych o 1,4 roku).

Pomimo tego, że leczenie olaparybem [redacted] pozwala 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 wiązałoby się ze znaczną poprawą rokowań chorych. 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 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], mediana PFS: 6,7 vs 3,7 miesiąca) wydaje się być sukcesem terapeutycznym. Zgodnie z wynikami Analizy ekonomicznej [115], pacjent leczony olaparybem przebywał 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. Większość chorych z analizowanej populacji nie ma w chwili obecnej możliwości zastosowania inhibitora PARP (olaparyb teoretycznie dostępny jedynie w ramach ratunkowego dostępu). 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 cechują się tylko kilkuprocentowym przeżyciem 5-letnim, a po zastosowaniu olaparybu mogą średnio uzyskać dodatkowo 1,4 roku życia (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.

Ustalono, że korzyści kliniczne stosowania wnioskowanej technologii uzasadniają sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, przy uwzględnieniu niskiego odsetka pacjentów z mutacją BRCA i związanej z nim – małej liczby pacjentów docelowo kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną technologią. W przypadku realizacji proponowanego

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.



programu lekowego leczenie olaparybem rozpoczynać będzie [REDACTED]

[REDACTED]

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w 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. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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

- populację 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 / tylko obserwacja (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 – uwzględniono konsekwencje kosztowe różnicy w skuteczności klinicznej porównywanych opcji postępowania (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej

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.



populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

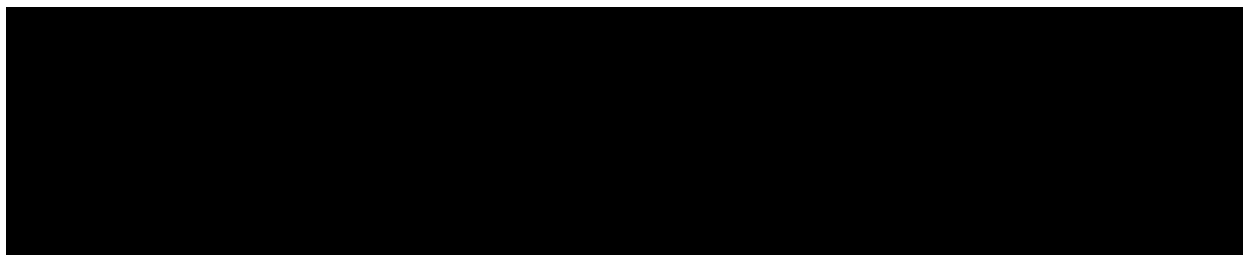
W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu podtrzymującym przerzutowego [REDACTED] [REDACTED] raka trzustki w populacji pacjentów z mutacją BRCA) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [115].

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



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

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

Firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza® pod postacią tabletek powlekanych po 150 mg 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]. Jedynie niektórzy pacjenci teoretycznie mogą korzystać z tej technologii korzystając z indywidualnych wniosków w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Brakuje jednak informacji na temat liczby takich pacjentów.

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. Na tej podstawie uznano, że refundacja w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. Zgodnie z art. 15 ust 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności.

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.



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

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

Biorąc pod uwagę brzmienie art. 15 ust. 2 ww. ustawy należy zauważyć, iż odnosi się on do tych samych wskazań lub przeznaczeń leku, natomiast wskazanie refundacyjne leku Lynparza® (rak 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 leków, art. 15 ust 2 należy interpretować właśnie w świetle nazwy nadanej grupie limitowej 1149.0 przez Ministra Zdrowia.

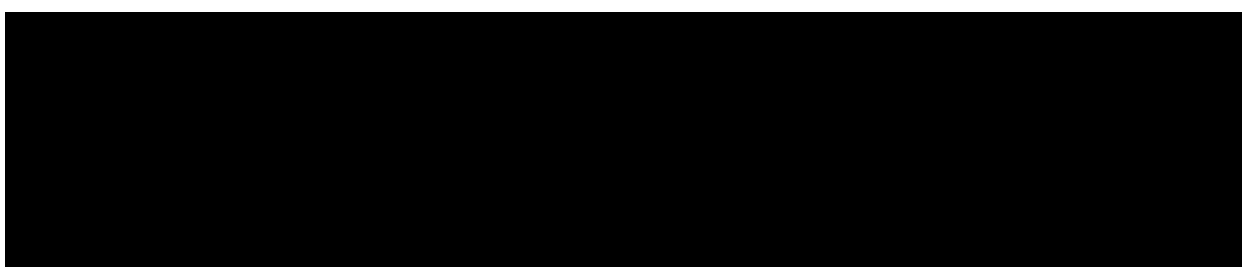
Przyjęto, że [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] [57]. Olaparyb nie ma ustalonej definiowanej dawki dobowej wg WHO [33]. Tym samym, w opracowaniu przyjęto dawkę wnioskowanej technologii stosowaną w praktyce klinicznej (4 tabletki na dobę), zgodnie z art. 15 ust. 14 ustawy o refundacji [30]. Oznacza to, że każda prezentacja wnioskowanej technologii (56 tabletek po 150 mg lub 100 mg olaparybu) wystarcza na 14-dniową terapię. Aktualnie refundowany lek olaparybu (448 kapsułek po 50 mg) wystarcza na 28-dniową terapię. [REDAKTOWANE]

Zaobserwowano, że refundacja wnioskowanej technologii w nowej, osobnej grupie limitowej (jako lek innowacyjny, nieposiadający odpowiedników w analizowanym wskazaniu w myśl Ustawy o refundacji


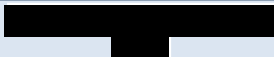

[30]) byłyby związana z takimi samymi oficjalnymi cenami i skutkami finansowymi dla płatnika publicznego jak refundacja wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „1149.0, olaparyb” – w obydwu przypadkach limit finansowania wnioskowanej technologii będzie na poziomie jej ceny hurtowej. Tym 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.



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

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.

Aspekt	Wartość
Wnioskowana technologia	
Nazwa handlowa	Lynparza®
Substancja czynna	<i>olaparibum</i>
Kod ATC	L01XX46 [33]
Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu	16 grudnia 2014 roku (olaparyb, kapsułki) 12 czerwca 2019 roku (tabletki we wnioskowanym wskazaniu; nr EU: EU/1/14/959/002 i EU/1/14/959/004)
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane
Zawartość opakowania	56 tabletek po 150 mg lub 100 mg
Kod(y) GTIN	05000456031318, 05000456031325
DDD	Brak [33]; 
Kategoria dostępności leku	Rpz
Podmiot odpowiedzialny	AstraZeneca AB
Sugerowany sposób finansowania	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])
Grupa limitowa	Istniejąca, „1149.0, Olaparyb”
Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatny (art. 14 ustawy [30])
	

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.

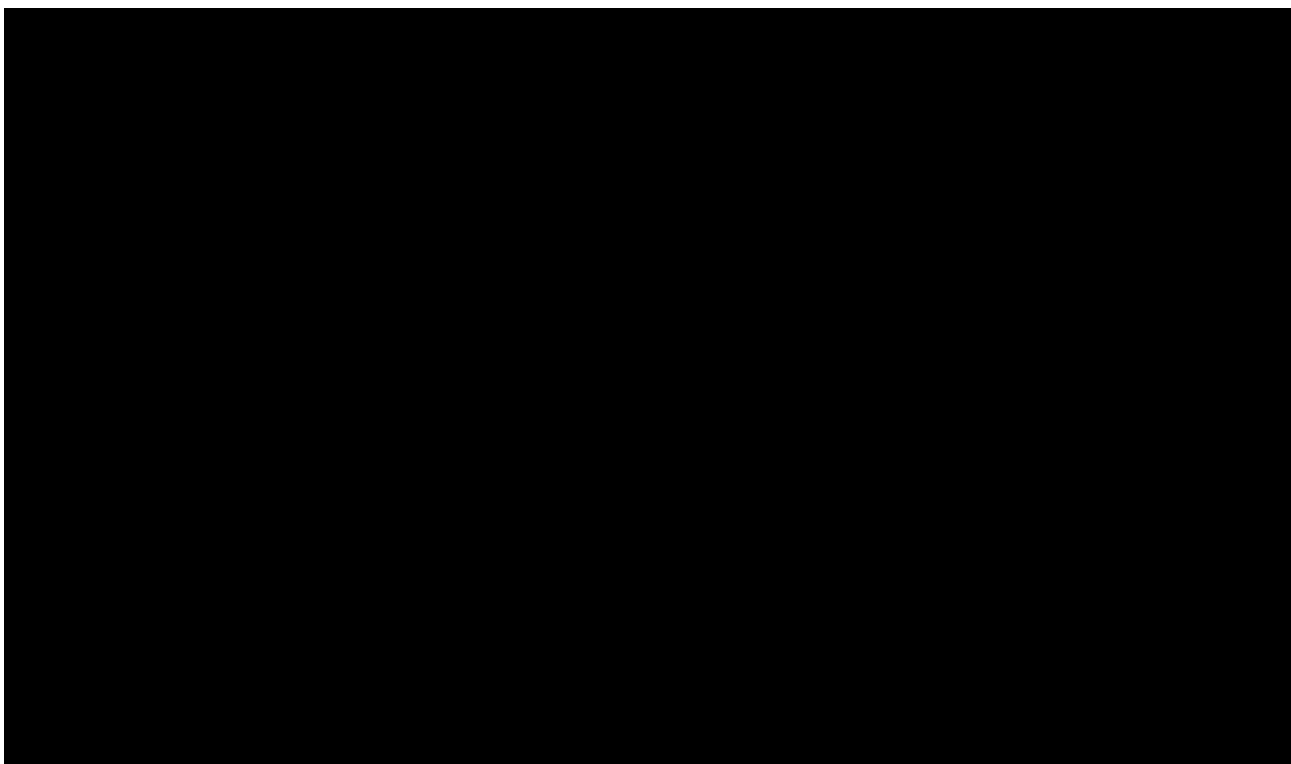



Aspekt	Wartość
[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] uwzględniono stosowanie olaparybu w zalecanej dawce 600 mg na dobę (4 tabletki po 150 mg na dzień) wśród chorych u których lek nie powoduje zdarzeń niepożądanych oraz niższą dawkę (do poziomu najniższej 400 mg/d, tj. 4 tabletek po 100 mg) wśród chorych ze zdarzeniami niepożądanymi. Mając na uwadze proponowany sposób finansowania [REDACTED] w niniejszym opracowaniu dawkowanie wnioskowanej technologii oparto na liczbie tabletek przyjmowanych przez pacjentów z analizowanej populacji w ciągu doby (4 tabletki, niezależnie od grupy pacjentów i wystąpienia zdarzeń niepożądanych).


W opracowaniu uwzględniono stosowanie olaparybu do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby, zakończenia horyzontu czasowego analizy lub zgonu [57]. W analizie, oceny długości stosowania porównywanych leków dokonano przy uwzględnieniu czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) w badaniu POLO (por. rozdział 3.5.1.4. Analizy ekonomicznej [115]).


Modelowany czas do dyskontynuacji terapii olaparybem, uwzględniający dane z POLO (por. informacje rozdziale 3.5. Analizy ekonomicznej [115]) przedstawiono na rysunku poniżej.



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] 

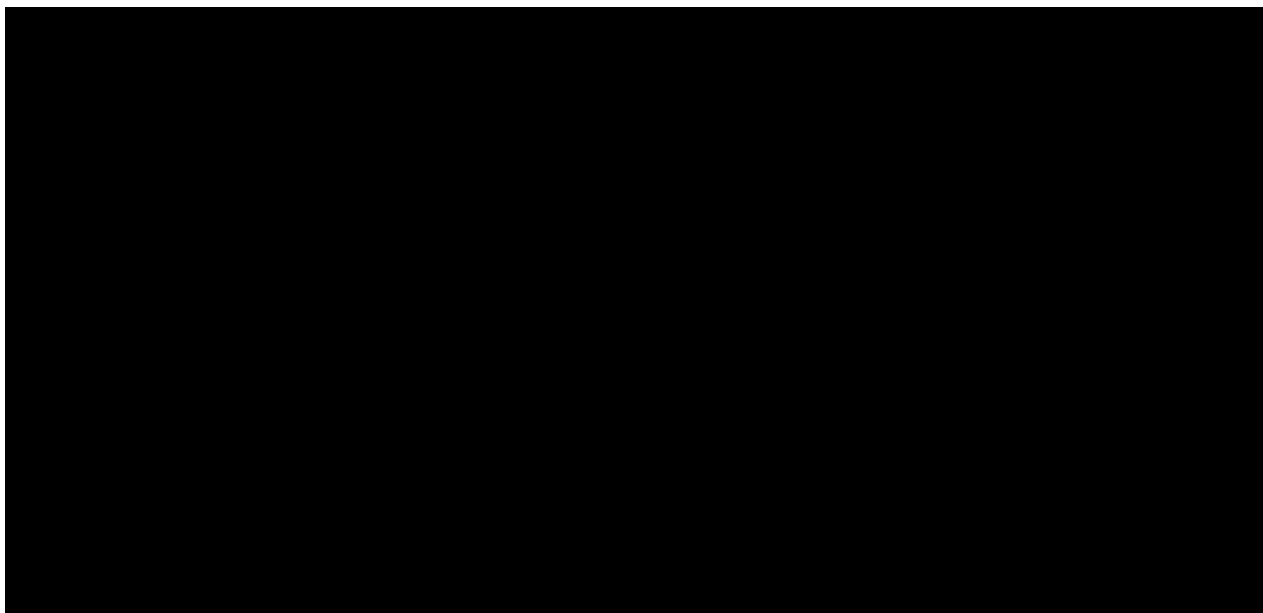


 w niniejszym opracowaniu nie uwzględniono redukcji dawki olaparybu wynikającej z wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Niemniej jednak, w opracowaniu uwzględniono przerwy w przyjmowaniu leku.

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). 



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.



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).

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

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

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

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy [30].

Co więcej, w ramach analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [115] nie zidentyfikowano istotnych kategorii kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy.

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

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

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

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

Można przypuszczać, że ze względu na aktualne wykorzystanie wnioskowanej technologii w Polsce (lek refundowany w leczeniu pacjentek z rakiem jajnika) moment stabilizacji analizowanego rynku powinien wystąpić szybko – będzie to prawdopodobnie około 2 lat.

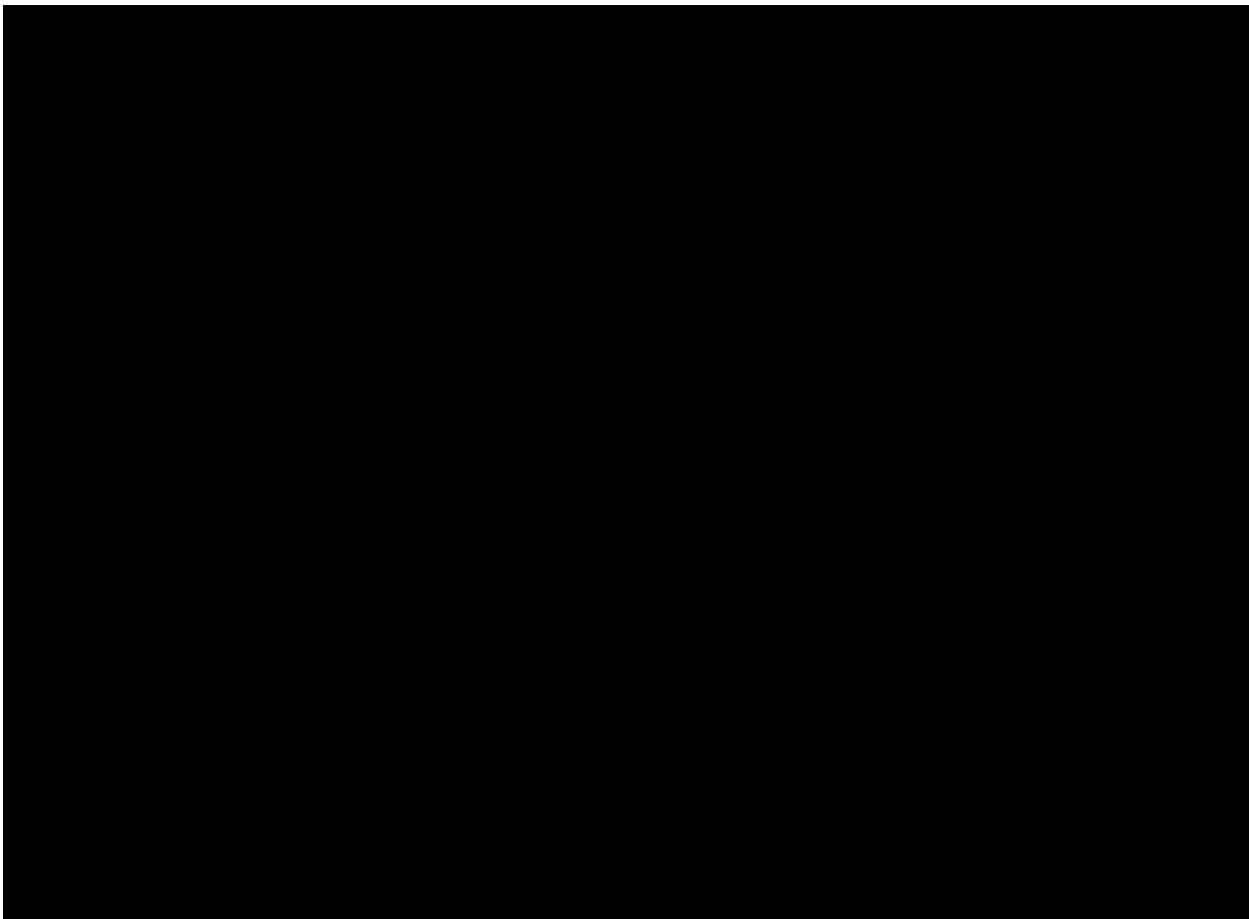
Zasadność przyjęcia horyzontu czasowego 2 lat potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane), stosowanego w analizowanym wskazaniu,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

Potwierdzeniem 2-letniego horyzontu czasowego jest analiza liczby pacjentów włączanych do leczenia olaparybem (kapsułki) chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika [46]. Zgodnie z danymi przedstawionymi w materiałach opublikowanych przez AOTMiT (dane wnioskodawcy potwierdzone danymi z uchwał Rady NFZ za poszczególne lata) [46] w kolejnych latach refundacji olaparybu pod postacią kapsułek jego stosowanie rozpoczynało: 16 pacjentek w 2016 roku (lek refundowany od września 2016 roku), 201 pacjentek w 2017 roku, 175 pacjentek w 2018 roku, 216 pacjentek w 2019 roku oraz 215 pacjentek w 2020 roku. Prognoza liczby pacjentek rozpoczynających leczenie w programie na lata 2021 – 2026 wykazała roczną liczbę w zakresie od 216 do 225. Może to

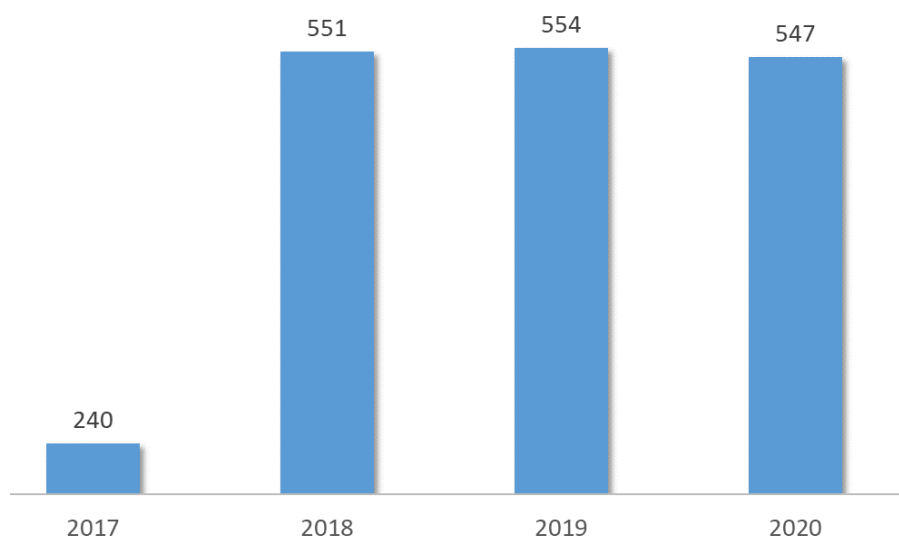
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej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



oznaczać, że stabilną wartość liczby pacjentek rozpoczynających leczenie w programie dla olaparybu (kapsułki) osiągnięto po około dwóch latach od objęcia refundacją. Okres ten potwierdzają również dane dotyczące miesięcznej liczby pacjentek z rakiem jajnika rozpoczynających leczenie w programie w Polsce (poniżej).



Również analiza informacji na temat liczebności populacji pacjentów leczonych w programie B.85. [99], [100], [101], [102], [103] (nab-paklitaksel w I linii leczenia przerzutowego gruczolakoraka trzustki w stadium uogólnienia, wśród pacjentów niekwalifikujących się do leczenia FOLFIRINOX, które jest najczęściej stosowanym schematem chemioterapii wśród pacjentów z tym schorzeniem [40]) wskazuje, że stabilizacja liczby pacjentów włączanych do leczenia nab-paklitakselem osiągnięta została już w 2. roku refundacji, tj. 2018 roku (por. rysunek poniżej).



Rysunek 3. Liczba pacjentów leczonych nab-paklitakselem w programie B.85. [99], [100], [101], [102], [103].

Ze względu na fakt, iż długość stosowania nab-paklitakselu zazwyczaj nie przekracza 12 miesięcy (mediana czasu stosowania nab-paklitakselu równa 3,4 miesiąca [67]) ww. dane przedstawiają przede wszystkim pacjentów rozpoczynających leczenie każdego roku w programie B.85. (w analizie uwzględniono te dane jako przedstawiające nowych pacjentów objętych leczeniem co roku).

Co więcej, wyniki symulacji przeprowadzonych w dalszej części analizy świadczą, że okres 2 lat jest wystarczający do osiągnięcia stosunkowo stabilnej liczebności populacji pacjentów leczonych w programie w danym roku (rysunek 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.



Na podstawie przedstawionych powyżej aspektów, w ramach analizy wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego. Przeprowadzono ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie 2 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego i założeniu realizacji proponowanego programu lekowego w 2022 roku.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych stosowania olaparybu pod postacią tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym przerzutowego [redacted] raka trzustki w populacji pacjentów z mutacją BRCA) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”).

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

[redacted]
[redacted]
[redacted] (tylko pojedynczy pacjenci mogą mieć do niego dostęp w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, ale brakuje informacji na temat liczby tych pacjentów). Nie ma obecnie żadnego dedykowanego leczenia grupie pacjentów z przerzutowym [redacted]
[redacted]

Tym samym, w scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji – uwzględniono stosowanie samej obserwacji (schemat „placebo”) [115].

Komparator ten zakłada brak chemioterapii od momentu potencjalnej kwalifikacji do leczenia podtrzymującego olaparybem i dotyczy pacjentów, którzy w chwili obecnej 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. 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 rakiem trzustki wykazano, że czas przeżycia wolnego od choroby (DFS) nie jest istotnie dłuższy wśród chorych

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.



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 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 bezsilnością lekarzy prowadzących terapię takiego pacjenta w sytuacji złych rokowań wynikających z charakterystyki tego raka i braku możliwości zastosowania skutecznych opcji terapeutycznych. 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. 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), 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; mediana PFS 6,7 vs 3,7 miesiąca) 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.

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*.

Zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [115] w opracowaniu uwzględniono możliwość wystąpienia różnicy między stosowaniem wnioskowanej technologii w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka a komparatorem w zakresie efektów zdrowotnych. W opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe skuteczności klinicznej porównywanych interwencji. Uwzględniono wyniki modelu Analizy ekonomicznej [115] pod postacią kosztu lub zużycia zasobu medycznego, będącego konsekwencją różnicy w skuteczności porównywanych interwencji.

W analizie przyjęto, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje jej wykorzystanie u wszystkich pacjentów, u których w danym roku możliwe jest rozpoczęcie jej stosowania, tj. pacjentów spełniających wszystkie kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (100% „przejęcie” schematu „placebo” w nowym scenariuszu). Zostało to uzasadnione brakiem alternatywy terapeutycznej i dostępnością dowodów naukowych potwierdzających wysoką skuteczność wnioskowanej technologii względem placebo [41].

* 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 [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.



Niemniej jednak ustalono, że w chwili obecnej testowanie na obecność BRCA wśród pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] rakiem trzustki nie jest powszechnie przeprowadzane (praktycznie brak pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu w chwili obecnej; refundacja testu na obecność BRCA w raku trzustki możliwa dopiero od 1 lipca 2021 roku; źródło: www.nfz.gov.pl. Tym samym, analizę przeprowadzono z uwzględnieniem pacjentów, u których testowanie na obecność mutacji BRCA będzie przeprowadzane w przypadku refundacji wnioskowanej technologii).

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący (<i>status quo</i>)	Nowy scenariusz
Postępowanie z pacjentem z analizowanej populacji	Brak leczenia podtrzymującego / „placebo” (100%)	Olaparyb pod postacią tabletek (100%)
Testowanie na obecność BRCA	Brak (obserwowano pacjentów, którzy w przypadku refundacji będą mieli pozytywny wynik testu na obecność BRCA)	Obecne, ale niezbyt powszechne ze względu na niskie prawdopodobieństwo wykrycia mutacji BRCA wśród chorych z analizowanej populacji (por. rozdział 2.5.)
Inne różnice	Brak	

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

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

W ramach niniejszej analizy podjęto również próbę oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust. 3 rozporządzenia [3]. Niemniej jednak, większość pacjentów z analizowanej populacji w chwili obecnej nie jest identyfikowana ze względu na brak przeprowadzania testów na obecność mutacji BRCA, wynikającą z braku możliwości stosowania wśród tych pacjentów leczenia celowanego. Jedynie nieliczni pacjenci teoretycznie mogą korzystać z wnioskowanej technologii z wykorzystaniem indywidualnych wniosków w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Brakuje jednak informacji na temat liczby takich pacjentów.

Tym samym, nie są dostępne żadne dane przedstawiające wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na leczenie pacjentów z analizowanej populacji.

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.



2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

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

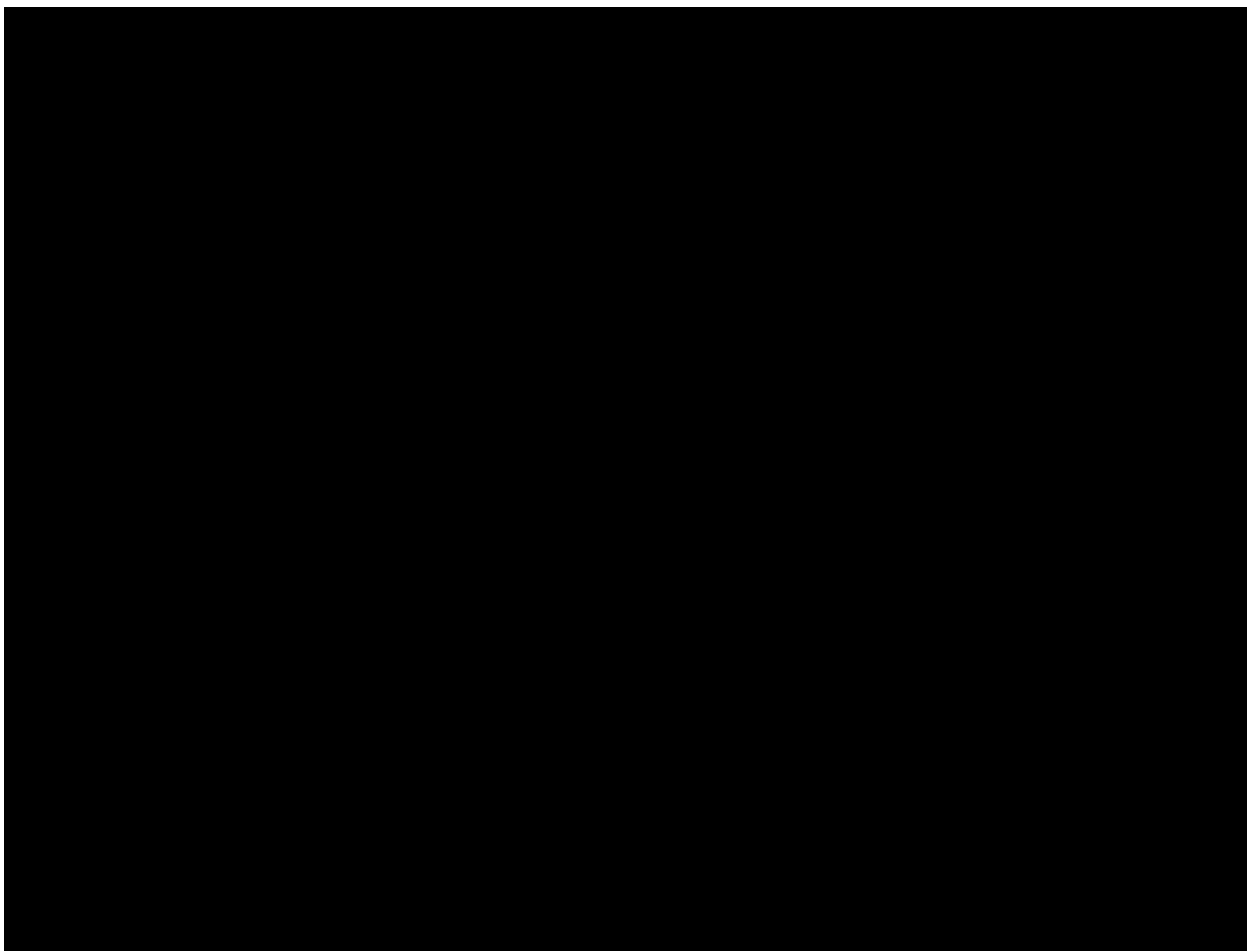
- leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź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

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

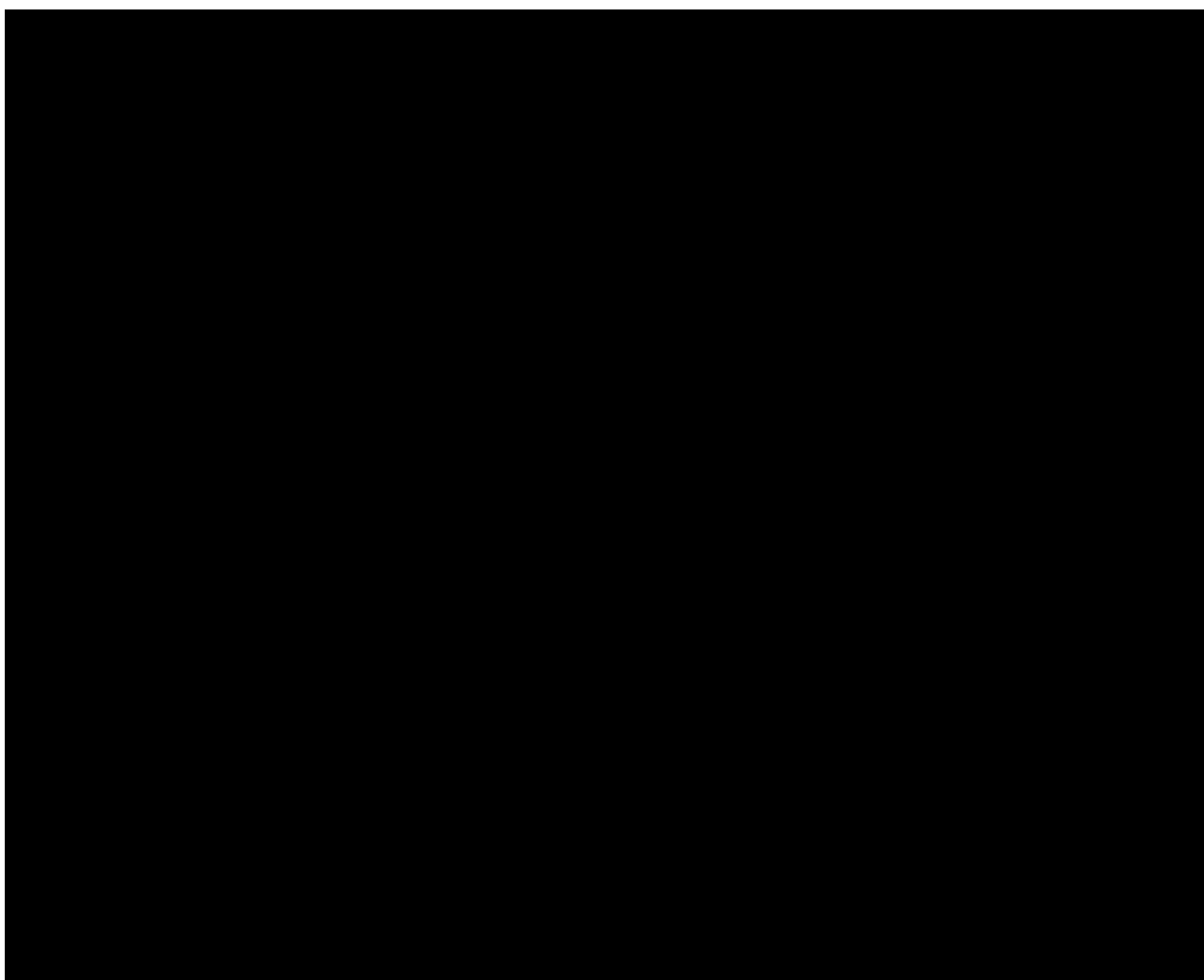
Niniejsza analiza dotyczy pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana w ramach wskazania 5, dlatego nie przedstawiano oszacowań populacyjnych odnoszących się do pozostałych wskazań.

W chwili obecnej wnioskowana technologia (tj. produkt Lynparza® pod postacią tabletek) nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu [37]. Jedynie nieliczni pacjenci teoretycznie mogą korzystać z wnioskowanej technologii z wykorzystaniem indywidualnych wniosków w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Brakuje jednak informacji na temat liczby takich pacjentów.

Produkt leczniczy Lynparza® pod postacią tabletek powlekanych i kapsułek refundowany jest obecnie we wskazaniach analogicznych do wskazania 1. i wskazania 2. z ograniczeniem do chorych z mutacją BRCA.



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 wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [115]. Oznacza to, że uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentek zgodne z założeniami i wynikami tego modelu.

W modelu uwzględniono dane dotyczące uczestników badania o akronimie POLO [60]. Ze względu na typ modelu, w analizie 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]



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

Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy.

W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku każdego roku (liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku) i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu Analizy ekonomicznej [115].

Wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [115] pod postacią zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

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

- liczby zdiagnozowanych przypadków raka trzustki (C25 wg ICD-10) u Polaków w wieku 15 lat i więcej w latach 1999 – 2018, zgodnie z informacjami z Krajowego Rejestru Nowotworów [56];
- odsetka występowania potwierdzonego gruczolakoraka trzustki na podstawie danych z USA [68], [69] oraz opinii ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1 Analizy ekonomicznej [115] oraz dane w arkuszu „Input_data” modelu);
- odsetka pacjentów z przerzutowym [REDACTED] rakiem trzustki (łącznie przy rozpoznaniu oraz po progresji choroby) na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1 Analizy ekonomicznej [115] oraz dane w arkuszu „Input_data” modelu), modelowania opartego na opublikowanych danych [68], [73], [75] oraz nieopublikowanych danych z Wielkiej Brytanii dostarczonych wraz z modelem oryginalnym;
- odsetka pacjentów poddawanych chemioterapii w ramach I linii leczenia choroby przerzutowej wg ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1 Analizy ekonomicznej [115] oraz dane w arkuszu „Input_data” modelu);
- liczby pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki leczonych w programie B.85. (nab-paklitaxel w I linii leczenia przy braku możliwości stosowania chemioterapii FOLFIRINOX) w latach 2017 – 2020, wg uchwał Rady NFZ [99], [100], [101], [102], [103];
- odsetka chorych poddawanych chemioterapii opartej na związkach platyny wśród pacjentów niekwalifikujących się do programu B.85. wg ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1 Analizy ekonomicznej [115] oraz dane w arkuszu „Input_data” modelu);
- odsetka chorych, u których przeprowadzane będą testy genetyczne na obecność mutacji genu BRCA w przypadku refundacji wnioskowanej technologii, określonego na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1 Analizy ekonomicznej [115] oraz dane w arkuszu „Input_data” modelu);

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.



- odsetka pozytywnych wyników testu na obecność mutacji BRCA wśród pacjentów z rakiem trzustki określonych na podstawie danych z Niemiec i innych krajów Europy (tylko wśród pacjentów testowanych na BRCA w momencie oceny kwalifikacji do badania POLO, tj. z pominięciem pacjentów, u których test został przeprowadzony przed oceną kwalifikacji do badania) raportowanych w publikacji [76] oraz opinii ekspertów przedstawionych w publikacjach [97], [98];

- odsetka pacjentów spełniających pozostałe kryteria realizacji proponowanego programu lekowego określone na podstawie oceny spełnienia kryteriów włączenia do badania POLO [60] oraz opinii ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1 Analizy ekonomicznej [115] oraz dane w arkuszu „Input_data” modelu).

Na podstawie ww. danych określono liczbę pacjentów, którzy co roku mogą rozpoczynać leczenie olaparybem w proponowanym programie lekowym. Przy uwzględnieniu danych na temat czasu do dyskontynuacji leczenia olaparybem pochodzących z badania POLO określono liczebność całkowitą pacjentów, którzy mogliby stosować wnioskowaną technologię w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet (pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku oraz pacjenci kontynuujący leczenie rozpoczęte w latach poprzednich)

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

W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] rakiem trzustki kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej technologii.

Liczebność populacji chorych na raka piersi, raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej i raka prostaty (tj. pozostałych chorych, u których stosowanie olaparybu [tabletki powlekane] jest zarejestrowane [57]) nie była szacowana w ramach niniejszego opracowania, gdyż populacja ta nie stanowi przedmiotu niniejszego wniosku o objęcie refundacją leku olaparybu pod postacią tabletek powlekanych.

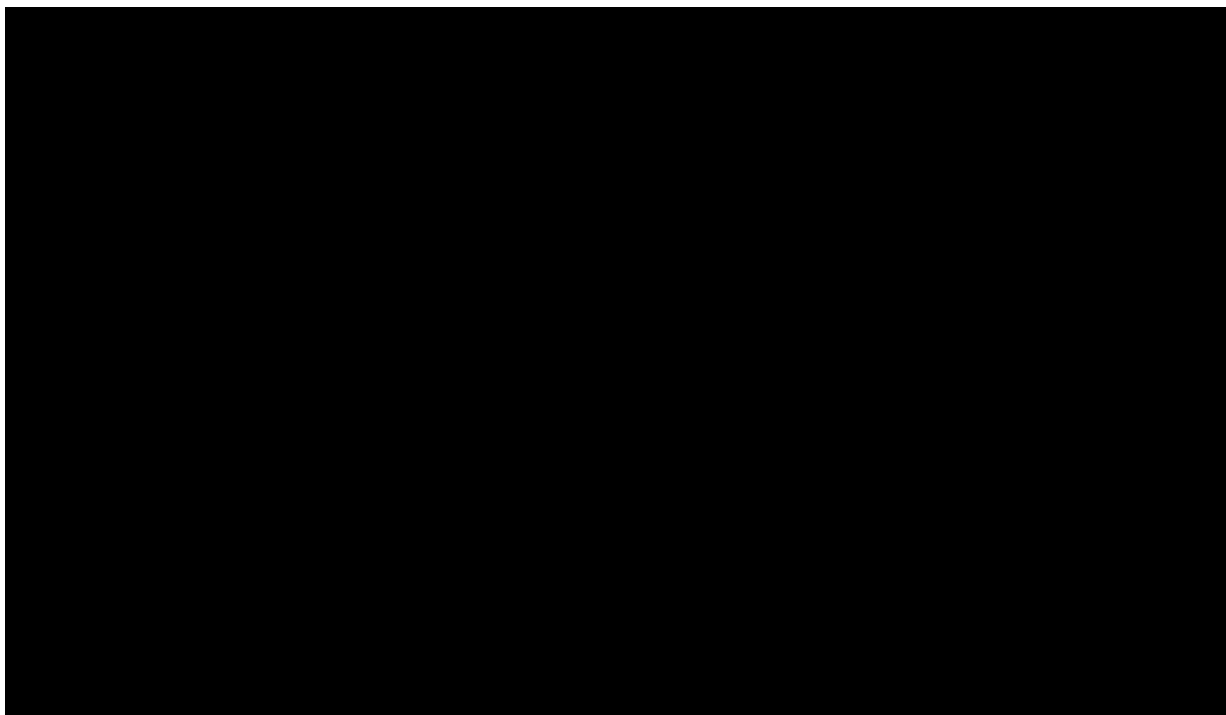
2.5.2.1.1. POPULACJA OBEJMUJĄCA WSZYSTKICH PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ ZASTOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. A ROZPORZĄDZENIA [3])

Analizowany stan kliniczny dotyczy jednego momentu w życiu chorego – pacjent z przerzutowym [REDAKTOWANE] rakiem trzustki, z mutacją BRCA może rozpocząć stosowanie wnioskowanej technologii wyłącznie po uzyskaniu kontroli choroby w trakcie chemioterapii I linii opartej o związki platyny. Oznacza to, że pacjenci, którzy doznali progresji choroby w trakcie chemioterapii I linii lub pacjenci którzy nie otrzymali jeszcze chemioterapii I linii lub pacjenci, którzy otrzymali więcej niż jedną linię chemioterapii w ramach leczenia choroby przerzutowej nie kwalifikują się do populacji docelowej dla wnioskowanej technologii – stan kliniczny wskazany we wniosku dotyczy stosunkowo krótkiego okresu w przebiegu choroby. Mając dodatkowo na uwadze, że rak trzustki ma bardzo złe rokowania i pacjent z diagnozą choroby przerzutowej nie może czekać na rozpoczęcie leczenia lub przedłużyć leczenia do momentu kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, w opracowaniu liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych dotyczących zapadalności (zachorowalności) na raka trzustki.

Przeprowadzono ekstrapolację na horyzont czasowy analizy liczby dorosłych pacjentów, u których diagnozowano na raka trzustki co roku. Uwzględniono w tym celu dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za lata 1999 – 2018 (C25 wg ICD-10, wiek 15+ lat) [56].

Zaobserwowano, że liczba rozpoznań raka trzustki w kolejnych latach przebiega z trendem wzrostowym zbliżonym do liniowego – żaden bardziej złożony model predykcji (wielomianowy, logarytmiczny, wykładniczy, itd.) nie wiązał się z istotnie lepszym dopasowaniem do danych empirycznych niż model prostoliniowy (oceniając na podstawie współczynnika R^2 lub AIC).

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.



Ustalono, że realizacja żadnego z analizowanych modeli regresji nie jest związana z istotną poprawą dopasowania (różnice między modelami były nieznaczne).

Przeprowadzona prognoza liniowa liczby rozpoznań wraz z 95% przedziałem predykcji (przerywane linie) została przedstawiona poniżej.

Na podstawie przeprowadzonej prognozy wykazano, że liczba zachorowań na raka trzustki w horyzoncie analizy wyniesie (**parametr 1.**):

Odsetek potwierdzonych gruczolakoraków trzustki określono na podstawie opublikowanych danych z USA (**84,9%** [68]; **około 85%** [69]), [115] oraz dane w arkuszu „Input_data” modelu).

W analizie wykorzystano dane z bazy narodowej USA wskazujące na odsetek gruczolakoraków trzustki wśród wszystkich raków trzustki na poziomie 84,9% (**parametr 2.**) [68]. Dane od ekspertów klinicznych testowano w analizie wrażliwości.

W latach 2008-2014 w USA rak trzustki rozpoznawany był w postaci przerzutowej, regionalnej i lokalnej odpowiednio u: 52%, 29% i 10% (u około 9% postać nie była raportowana; Zarówno postać regionalna jak i lokalna może ulec progresji do postaci zaawansowanej lub przerzutowej. Garnier 2020 [75] wskazuje, że:

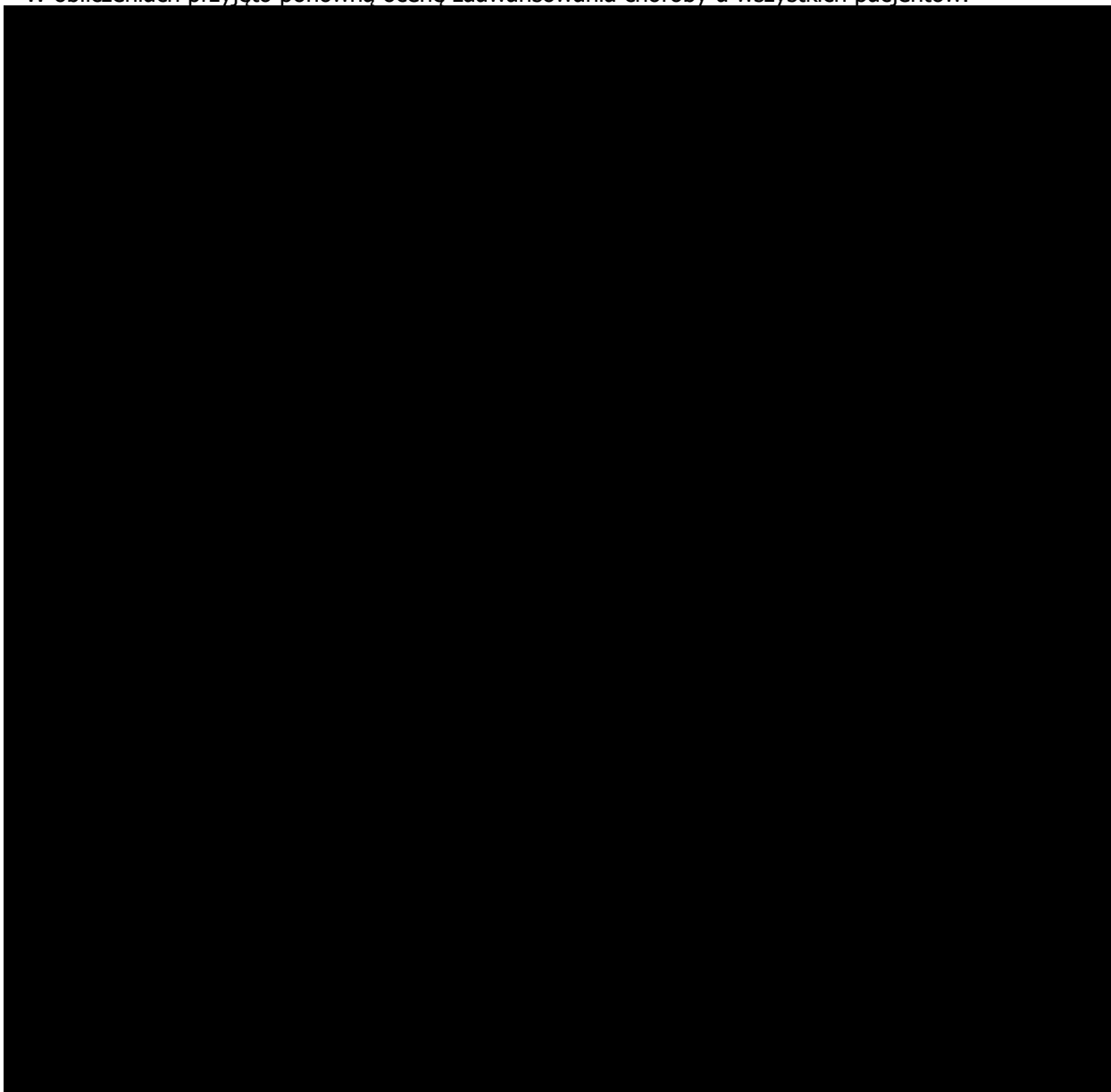
- wśród pacjentów bez przerzutów (187 po ponownej ocenie stopnia zaawansowania z wykorzystaniem MRI) u 62% pojawiły się przerzuty w okresie obserwacji badania;
- 5-letnie OS wynosi poniżej 5% wśród pacjentów z nieresekcyjnym lub nawrotowym rakiem.

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.

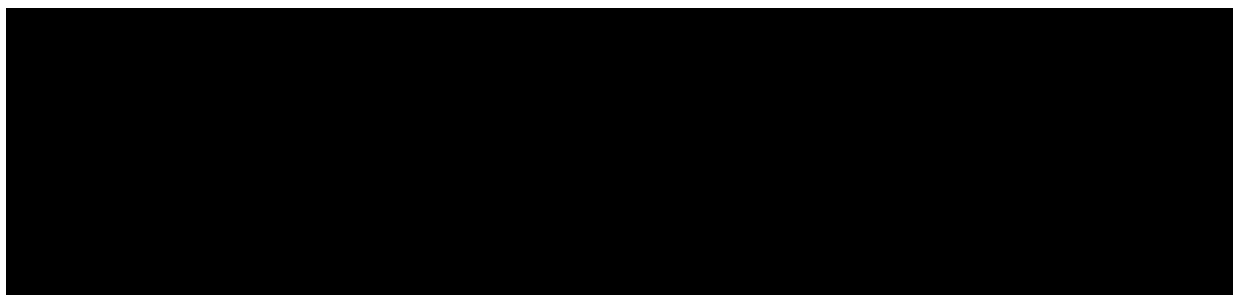


Przyjęto, że 62% zgonów w ciągu 5 lat związane będzie z pojawieniem się choroby metastatycznej u pacjentów z regionalną lub lokalną postacią choroby wg danych z USA [68].

W obliczeniach przyjęto ponowną ocenę zaawansowania choroby u wszystkich pacjentów.



[REDACTED] [115] oraz dane w arkuszu „Input_data” modelu).



Wśród ww. pacjentów stosowane są różne schematy leczenia I linii. [REDACTED]

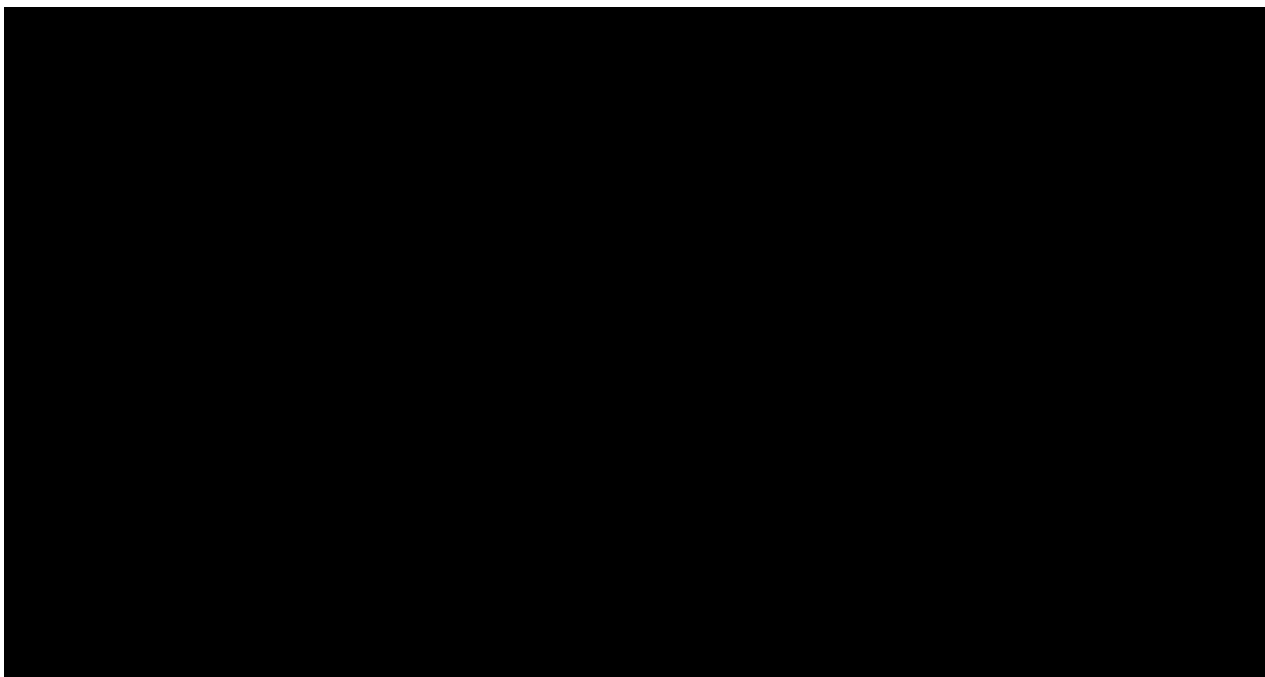
Ustalono także, że wśród chorych u których nie można zastosować chemioterapii opartej na związkach platyny stosuje się nab-paklitaksel lub samą gemcytabinę. Kryterium kwalifikacji do programu B.85. obejmuje brak możliwości zastosowania chemioterapii według schematu FOLFIRINOX, który jest najczęściej wykorzystywanym schematem opartym na związkach platyny wśród pacjentów z rakiem trzustki [40]. W praktyce klinicznej w Polsce wśród pacjentów predysponowanych do stosowania chemioterapii opartej na związkach platyny stosowany jest przede wszystkim schemat FOLFIRINOX, co oznacza, że wśród pacjentów kwalifikujących się do programu B.85. stosowanie schematu opartego na związkach platyny z wysokim prawdopodobieństwem nie jest możliwe.

Wysokie wykorzystanie schematu FOLFIRINOX potwierdzają również informacje z badania klinicznego POLO: wśród 154 uczestników badania POLO schemat FOLFIRINOX stosowany był u 129 (84%;).

Na podstawie ww. argumentów, przy ocenie liczebności populacji docelowej odrzucono liczebność populacji pacjentów leczonych nab-paklitaksellem w programie B.85.

Dane z uchwał Rady NFZ [99], [100], [101], [102], [103] dotyczące liczebności tych pacjentów ekstrapolowano na horyzont czasowy analizy. Ustalono, że już od 2. roku refundacji nab-paklitakselu w programie B.85. osiągnięto stabilizację liczby pacjentów w tym programie. Na tej podstawie liczebność populacji pacjentów w tym programie w kolejnych latach określono na podstawie średniej liczebności z lat od 2. do 4. refundacji nab-paklitakselu (lata 2018 - 2020) wraz z zakresem (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.



Długość stosowania nab-paklitakselu zazwyczaj nie przekracza 12 miesięcy (mediana PFS wynosi 5,4 miesiąca a mediana czasu stosowania nab-paklitakselu wynosi około 3,4 miesiąca wg podstawowego modelu analizy ekonomicznej przedkładanej AOTMiT [67]) ww. dane przedstawiają przede wszystkim pacjentów rozpoczynających leczenie każdego roku w programie B.85.

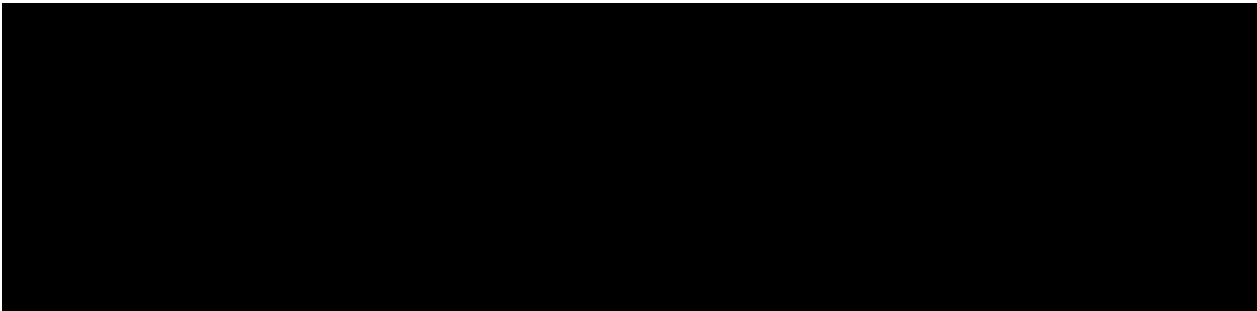


Odejmując ww. liczbę pacjentów od liczby pacjentów poddawanych chemioterapii I linii (tj. iloczyn parametrów 1 – 4) określono liczebność populacji pacjentów z [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki, u których możliwe jest stosowanie chemioterapii I linii opartej na związkach platyny.



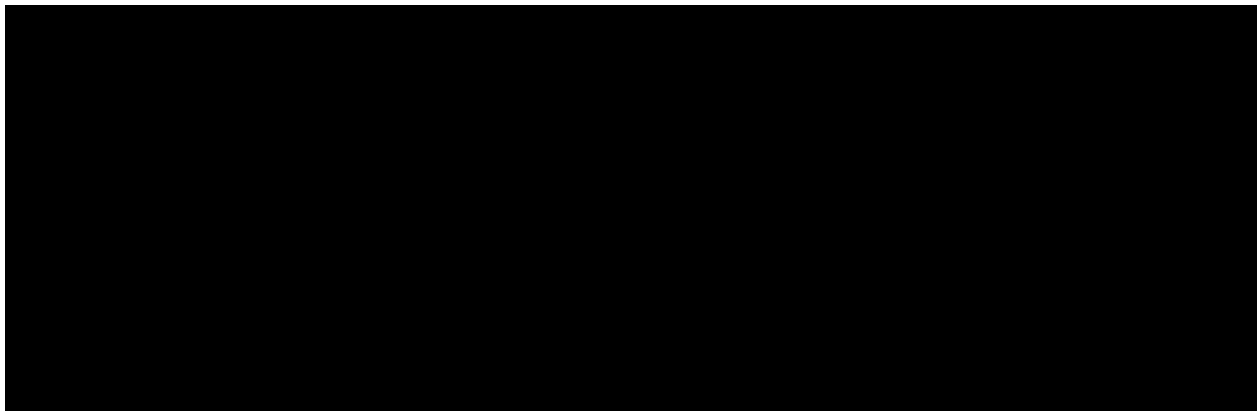
W chwili obecnej testowanie na obecność BRCA nie jest przeprowadzane w Polsce. Przy braku refundacji wnioskowanej technologii lub jakiegokolwiek leczenia celowanego wśród pacjentów z mutacją BRCA, testowanie na obecność BRCA nie jest powszechne.

Dodatkowo, niewielki odsetek występowania tej mutacji wśród chorych z rakiem trzustki (mutacje BRCA u kilku % chorych) również wpływa na zakres przeprowadzania diagnostyki na obecność mutacji BRCA.



Odsetek pacjentów z mutacją germinalną BRCA określono na podstawie danych z testowania genetycznego potencjalnych uczestników badania POLO [76]. Do badania POLO kwalifikowano pacjentów ze znaną mutacją germinalną BRCA oraz pacjentów, u których status mutacji nie był znany w momencie przeprowadzenia kwalifikacji. Wśród 2 167 pacjentów poddawanych testowaniu na obecność mutacji BRCA we wszystkich ośrodkach uczestniczących w badaniu POLO (ośrodki z Izraela, USA, Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii, Korei, UK, Kanady, Australii, Belgii i Holandii), mutację wykryto u 128 pacjentów. Mając na uwadze potencjalne różnice w częstotliwości występowania mutacji ze względu na różnice rasowe lub etniczne (zidentyfikowane w [76]), w wariancie prawdopodobnym wykorzystano dane z Niemiec (15/126, 5,8%), kraju sąsiadującego z Polską. W ramach wariantu minimalnego uwzględniono najniższy odsetek mutacji BRCA wśród krajów europejskich w których przetestowano co najmniej 100 pacjentów (uwzględniono dane z Wielkiej Brytanii: 3,3%). W ramach wariantu maksymalnego uwzględniono opublikowane opinie świadczące, że mutacje BRCA występują u około 7% chorych na raka trzustki [97], [98].

Na uwagę zasługuje fakt, że częstotliwość na poziomie 7% odzwierciedla odsetek pacjentów z mutacją BRCA wśród wszystkich pacjentów poddanych ocenie kwalifikacji do badania POLO [76] (wśród 2 206 pacjentów poddawanych ocenie 159 miało mutację BRCA – częstotliwość 7,2%); częstotliwość ta uwzględnia również pacjentów ze znaną wcześniej mutacją – ci pacjenci nie podlegali testowaniu na obecność BRCA w momencie kwalifikacji do badania POLO.



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.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] oraz danych z procesu kwalifikacji do badania klinicznego POLO [60].

Dane przedstawione na rysunku 1. publikacji [60] wskazują, że wśród 247 pacjentów z mutacją BRCA 43 pacjentów zmarło lub miało progresję choroby przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, 11 pacjentów nie spełniało innych kryteriów kwalifikacji przed dostarczeniem zgody na udział w badaniu i 11 nie spełniało innych kryteriów kwalifikacji po dostarczeniu zgody na udział w badaniu.

[REDACTED]

[REDACTED]

Docelową liczebność populacji chorych w każdym roku horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet obliczono wg algorytmu:

$$(P1 \times P2 \times P3 \times P4 - P5) \times P6 \times P7 \times P8 \times P9$$

Gdzie: $P1 - P9$ to parametry 1. – 9. niniejszej analizy.

[REDACTED]

Jest to liczba pacjentów, którzy mogliby rozpocząć stosowanie wnioskowanej technologii (olaparyb, tabletki powlekane) we wskazaniu zgodnym z Charakterystyką produktu leczniczego [57].

Jest to też liczebność populacji pacjentów o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a rozporządzenia [3] (tj. wszyscy pacjenci z rakiem trzustki, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami [57]).

[REDACTED]

Jest to liczba pacjentów, którzy mogliby rozpocząć stosowanie wnioskowanej technologii (olaparyb, tabletki powlekane) we wnioskowanym wskazaniu w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia.

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

Jak opisano w poprzednim rozdziale liczebność populacji pacjentów wskazanej we wniosku będzie wynosić:

[REDACTED]

Jest to też liczebność populacji pacjentów o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3].

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

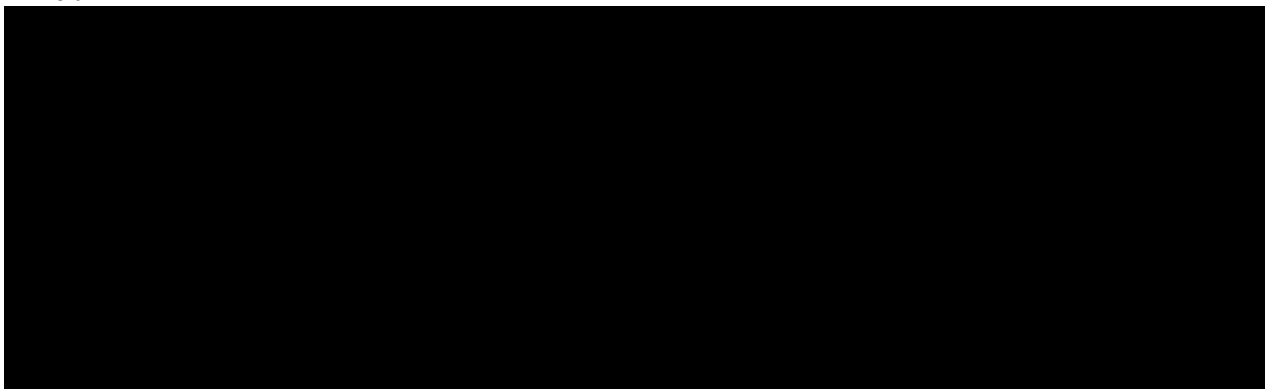
Zgodnie z informacjami uzyskanymi od dwóch ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.1 Analizy ekonomicznej [115] oraz dane w arkuszu „Input_data” modelu) w Polsce obecnie nie jest przeprowadzane leczenie podtrzymujące olaparybem dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

[REDACTED]

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.



Mając na uwadze:

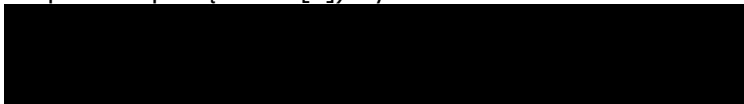


[REDAKTOWANE] (§ 6 ust. 1 pkt. 1 lit. c rozporządzenia [3]).

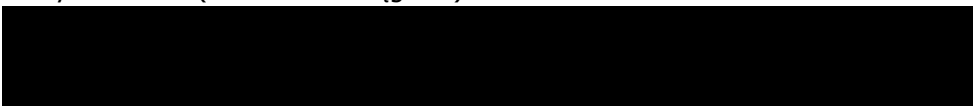
2.5.2.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA BĘDZIE STOSOWANA PRZY ZAŁOŻENIU, ŻE MINISTER WŁAŚCIWY DO SPRAW ZDROWIA WYDA DECYZJĘ O OBJĘCIU REFUNDACJĄ (§ 6 UST. 1 PKT 2 ROZPORZĄDZENIA [3])

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.4., w analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego będą stosować wnioskowaną technologię w „nowym scenariuszu”.

Tym samym liczebność populacji chorych z rakiem trzustki, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu refundacją (§ 6 ust. 1 pkt 2 rozporządzenia [3]) wynosi:



Zakładając jednostajne włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego (każdego cyklu w danym roku taka sama liczba pacjentów włączana do obserwacji) określono liczebność populacji pacjentów leczonej w programie pod koniec każdego roku refundacji (por. rysunek 4. na stronie 22.). Wyniosła ona (wartości zaokrąglone):



2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI

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

Tabela 3. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentek, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – dane typu zapadalność (pacjenci kwalifikujący się do leczenia w danym roku). W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.

Populacja wg [3]	Rok 1	Rok 2
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a (wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana) – rak trzustki, mutacje germinalne BRCA	████████	████████
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b (populacja docelowa, wskazana we wniosku) – rak trzustki, ██████████	████████	████████
art. 6 ust. 1 pkt. lit. c (populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana) – rak trzustki	█	█
art. 6 ust. 1 pkt 2 (w proponowanym programie lekowym) – rak trzustki	████████	████████

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne. Niemniej jednak, w opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w porównaniu do schematu „placebo”, przejawiające się m.in. dłuższym okresem życia pacjenta i tym samym dłuższym okresem generowania przez niego kosztów opieki.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

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

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

Dane kosztowe zebrano we wrześniu 2021 roku.

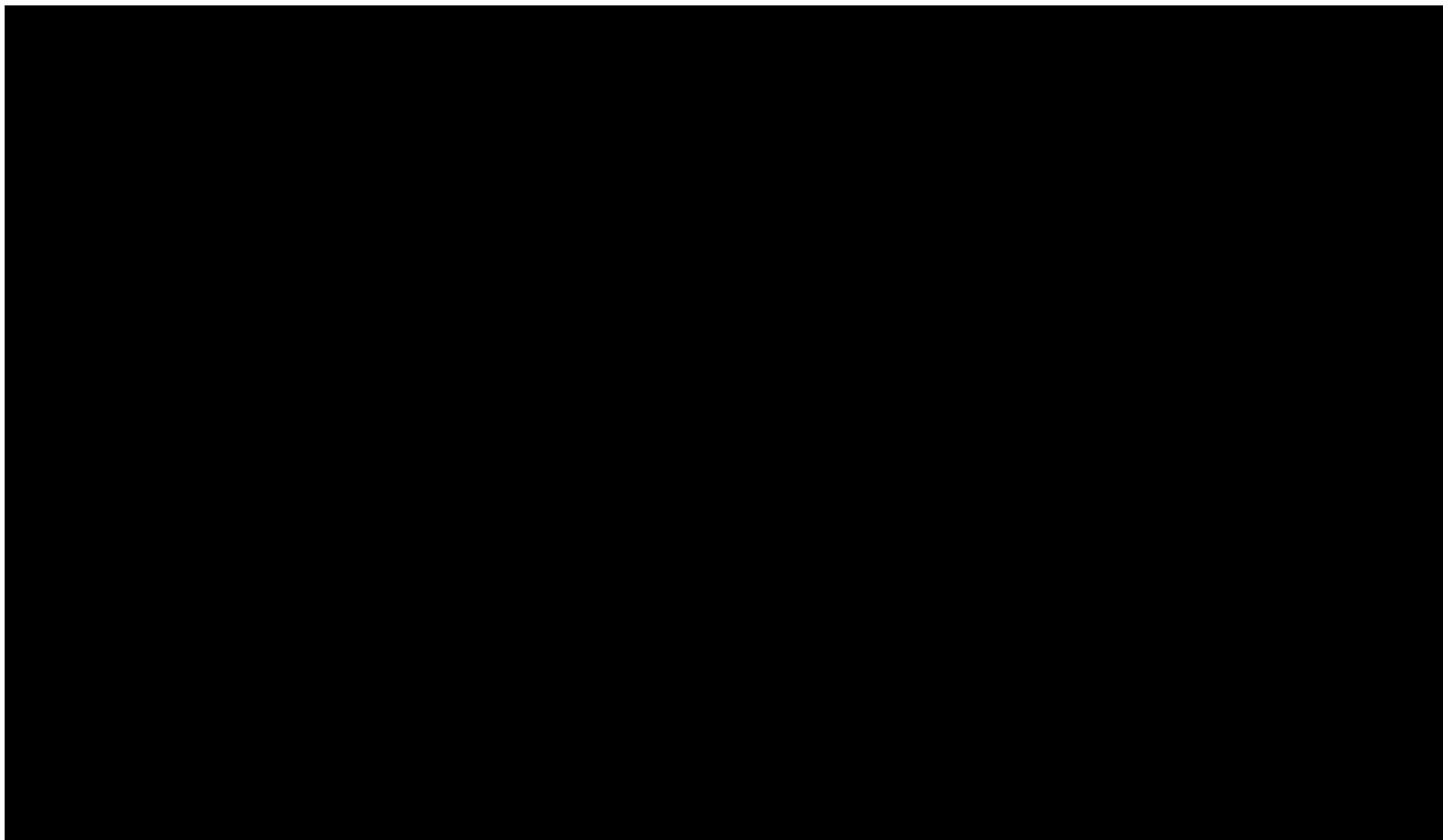
W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [115]. Na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej [115] określono średnie koszty i zużycie zasobów w zależności od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji (tabela 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.

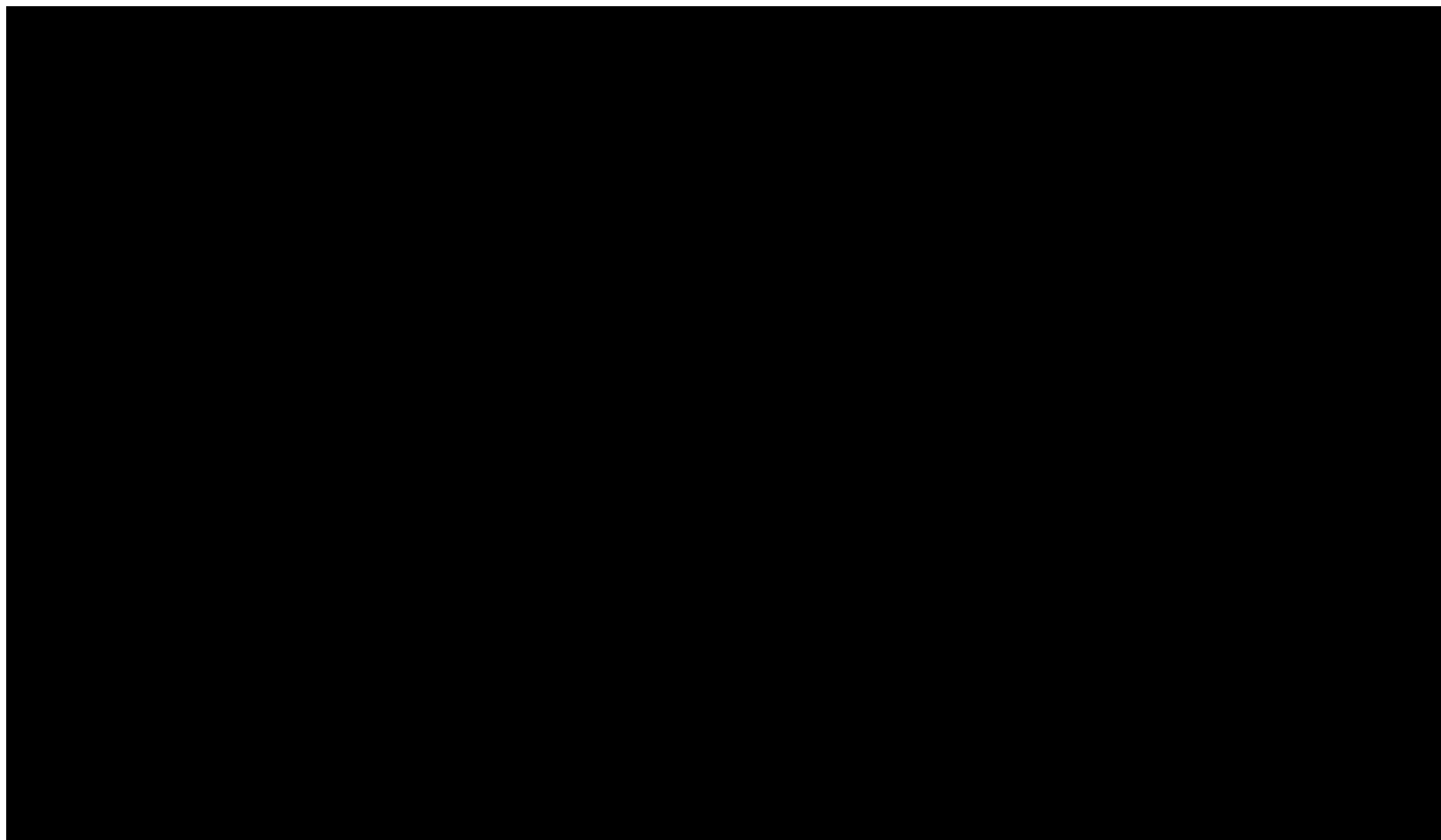


Tabela 4. Koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 2 lat od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [115].

A large black rectangular area covering the entire content of the table, indicating that the data has been 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.





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.



Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

Bezpośrednie dane wejściowe analizy ekonomicznej wykorzystane do kalkulacji ww. parametrów przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w [115]).

Tabela 5. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [115].

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																
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	[REDAKTOWANE]	Propozycja Wnioskodawcy																
Dawkowanie porównywanych interwencji	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dobowa dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Olaparyb, tabletki</td> <td>4 tabletki/d</td> </tr> <tr> <td>[REDAKTOWANE]</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> </tr> </tbody> </table>		Dobowa dawka	Olaparyb, tabletki	4 tabletki/d	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Charakterystyka produktu leczniczego [57], badanie POLO										
	Dobowa dawka																	
Olaparyb, tabletki	4 tabletki/d																	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]																	
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)”	[REDAKTOWANE] Placebo: 58,38 PLN tygodniowo	Założenia, 5.08.08.0000 090 [72], 5.08.07.0000 004 [70]																
Koszt oceny mutacji w genie BRCA	[REDAKTOWANE]	[46], [55], 5.53.01.0005 001 [74], [76]																
Całkowity koszt opieki końca życia	[REDAKTOWANE]	[55], [78], zaktualizowany do obecnych cen																

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		Założenia, [66]																		
PFS		POLO																		
TTD		POLO																		
OS		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 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 (1500 mg/m²) z paklitakselem (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>117,76 PLN</td> <td>903,13 PLN</td> </tr> <tr> <td>FOLFIRINOX</td> <td>156,08 PLN</td> <td>903,13 PLN</td> </tr> <tr> <td>FOLFOX</td> <td>134,36 PLN</td> <td>624,62 PLN</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina + cisplatylna</td> <td>44,74 PLN</td> <td>624,62 PLN</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina + paklitaksel</td> <td>70,54 PLN</td> <td>438,95 PLN</td> </tr> </tbody> </table>		Koszt leków na tydzień	Koszt monitorowania i podawania na tydzień	FOLFIRI	117,76 PLN	903,13 PLN	FOLFIRINOX	156,08 PLN	903,13 PLN	FOLFOX	134,36 PLN	624,62 PLN	Gemcytabina + cisplatylna	44,74 PLN	624,62 PLN	Gemcytabina + paklitaksel	70,54 PLN	438,95 PLN	Założenia, [58], [71], [86]
	Koszt leków na tydzień	Koszt monitorowania i podawania na tydzień																		
FOLFIRI	117,76 PLN	903,13 PLN																		
FOLFIRINOX	156,08 PLN	903,13 PLN																		
FOLFOX	134,36 PLN	624,62 PLN																		
Gemcytabina + cisplatylna	44,74 PLN	624,62 PLN																		
Gemcytabina + paklitaksel	70,54 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%

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

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację liczby pacjentów włączanych do obserwacji w danym momencie horyzontu czasowego do końca danego roku lub wystąpienia zgonu; pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [115] wyrażonej jako koszt lub zużycie danego zasobu medycznego w danym cyklu tygodniowym w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie.

W uproszczeniu, suma (po wszystkich tygodniach danego roku) iloczynów liczby pacjentów włączanych do obserwacji w danym tygodniu oraz zużycia danego zasobu medycznego w okresie od włączenia (w przypadku roku 1.) do zakończenia danego roku i jego kosztu jednostkowego pozwala określić całkowite wydatki wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w danym roku.

W pierwszej kolejności oceniono liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji każdego cyklu każdego roku należącego do horyzontu czasowego analizy, a następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu wyników modelu Analizy ekonomicznej [115].

Przyjęto, że pacjenci włączani do programu jednostajnie w ciągu roku, tj. każdego tygodnia danego roku włączana jest taka sama liczba pacjentów do programu.

Wykorzystano wyniki modelu analizy ekonomicznej [115] pod postacią zużycia zasobów lub kosztu w danym cyklu z pierwszych dwóch lat obserwacji przypadającego na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji (dane niezdyskontowane, uwzględniające zdarzenia wykluczające z leczenia, tj. rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych, progresja choroby lub zgon – parametr dla każdego ze 104 cykli tygodniowych modelu analizy ekonomicznej [115] oznaczono jako $Z_k = Z_1, Z_2, \dots, Z_{104}$).

Następnie dysponując informacjami na temat liczby pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią każdego cyklu tygodniowego w roku należącym do horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet ($P_i = P_1, P_2, \dots, P_{104}$) określono sumaryczny koszt/zużycie zasobu wśród wszystkich chorych zgodnie z algorytmem:

- w roku 1. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. roku.:

$$\sum_{i=1}^{52} \left(P_i \times \sum_{k=1}^{52-i} Z_k \right)$$

- w roku 2. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. roku.:

$$\sum_{i=1}^{52} \left(P_i \times \sum_{k=52-i+1}^{104-i} Z_k \right)$$

- w roku 2. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 2. roku.:

$$\sum_{i=53}^{104} \left(P_i \times \sum_{k=1}^{104-i+1} Z_k \right)$$

Gdzie: i oznacza numer tygodnia horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet, a k – numer cyklu tygodniowego modelu analizy ekonomicznej [115].

Każdy pacjent włączany do analizy wpływu na budżet generował koszt określony na podstawie modelu analizy ekonomicznej [115] od momentu włączenia do analizy wpływu na budżet (pierwszego cyklu modelu analizy ekonomicznej [115], tj. $k = 1$) do końca horyzontu czasowego obserwacji analizy wpływu na budżet (tj. odpowiadającemu cyklowi analizy ekonomicznej: $k = 104 - nr$ cyklu włączenia do BIA + 1).

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- „prawdopodobny”, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego;

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.



- „minimalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalne wydatki z budżetu;
- „maksymalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalne wydatki z budżetu.

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

Tabela 6. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Liczba zachorowań na raka trzustki u dorosłych (≥ 15 r.ż.), ICD-10 C25, ogółem: rok 1			
Liczba zachorowań na raka trzustki u dorosłych (≥ 15 r.ż.), ICD-10 C25, ogółem: rok 2			
% z przerzutowym [REDACTED]			
% poddawanych chemioterapii I linii			
Liczba pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki leczona w programie B.85. (nab-paklitaksel w I linii leczenia; bez związków platyny): rok 1			
Liczba pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki leczona w programie B.85. (nab-paklitaksel w I linii leczenia; bez związków platyny): rok 2			
% poddawanych chemioterapii opartej na związkach platyny wśród pacjentów niekwalifikujących się do programu B.85.: rok 1 i rok 2			
% wykonania testów BRCA w grupie pacjentów po chemioterapii (niezależnie od momentu przeprowadzenia testu): rok 1			
% wykonania testów BRCA w grupie pacjentów po chemioterapii (niezależnie od momentu przeprowadzenia testu): rok 2			
Odsetek pacjentów z mutacją germinálną BRCA1/2			
Odsetek pacjentów z mutacją germinálną [REDACTED]			

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
% kontroli choroby po chemioterapii I spełniający pozostałe kryteria			

Wspólne parametry wszystkich wariantów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet – parametry wspólne wariantów oceny liczebności populacji.

Parametr	Wartość
% potwierdzonego gruczolakoraka trzustki	
Moment włączania do obserwacji	

Bezpośrednie dane wejściowe z zakresu kosztów i zużycia zasobów medycznych zostały szczegółowo opisane w Analizie ekonomicznej [115] – wszystkie dane wejściowe modelu z wyłączeniem wag użyteczności stanowią również parametry niniejszej analizy wpływu na budżet. Podsumowanie znajduje się w tabeli 5.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Tabela 8. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza	Wariant liczebności
SA 00	Analiza podstawowa	Wariant prawdopodobny
SA 01		Wariant minimalny
SA 02		Wariant maksymalny
SA 03	Parametr 2. BIA: Badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych	Wariant prawdopodobny
SA 04		Wariant minimalny
SA 05		Wariant maksymalny
SA 06	Parametr 3. BIA: Dane z USA [68], [73], [75] oraz UK (około 75% - model UK)	Wariant prawdopodobny
SA 07		Wariant minimalny
SA 08		Wariant maksymalny
SA 09	Parametr 9. BIA: Badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych	Wariant prawdopodobny
SA 10		Wariant minimalny
SA 11		Wariant maksymalny
SA 12	Parametr 3. Pominięcie kryterium zaawansowania (100%)	Wariant prawdopodobny
SA 13		Wariant minimalny
SA 14		Wariant maksymalny
SA 15	Dane kliniczne: opcjonalne grupy pacjentów z badania POLO	<i>Previous chemotherapy was FOLFIRINOX</i>
SA 16		<i>Time on first treatment was <=6 months</i>
SA 17		<i>Time on first treatment was >6 months</i>
SA 18	% czasu leczenia bez przerw w przyjmowaniu leków: 95% CI	95% LCI
SA 19		95% UCI
SA 20	Brak kosztu kolejnych linii leczenia	
SA 21	Olaparyb uwzględniony w kolejnych liniach leczenia	
SA 22	Brak kosztu testu BRCA	
SA 23	Chemioterapia Folfirinox uwzględniona w grupie komparatora (ToT)	
SA 24	Masa ciała i wzrost: 95% CI	95% LCI
SA 25		95% UCI

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	Opis scenariusza	Wariant liczebności
SA 26	Opcjonalne metody kalkulacji pow.ciała	Gehan i George
SA 27		DuBois
SA 28		Boyd
SA 29	Koszty jednostkowe realizacji programu: 95% CI	95% LCI
SA 30		95% UCI
SA 31	Koszty jednostkowe podawania chemioterapii: 95% CI	95% LCI
SA 32		95% UCI
SA 33	Koszty opieki końca życia: 95% CI	95% LCI
SA 34		95% UCI
SA 35	Koszt jednostkowy testu BRCA: 95% CI	95% LCI
SA 36		95% UCI
SA 37	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych: 95% CI	95% LCI
SA 38		95% UCI
SA 39	% zdarzeń niepożądanych: 2-kier. 95% CI	Lynparza: 95% LCI; placebo: 95% UCI
SA 40		Lynparza: 95% UCI; placebo: 95% LCI
SA 41	% pozytywnych wyników testu BRCA: 95% CI	95% LCI
SA 42		95% UCI
SA 43	% kolejnych linii (ogółem i poszczególnych): 2-kier. 95% CI	Lynparza: 95% LCI; placebo: 95% UCI
SA 44		Lynparza: 95% UCI; placebo: 95% LCI
SA 45	Długość stosowania kolejnych linii: 2-kier. 95% CI	Lynparza: 95% LCI; placebo: 95% UCI
SA 46		Lynparza: 95% UCI; placebo: 95% LCI
SA 47	Koszt jednostkowy chemioterapii: ±50%	-50%
SA 48		+50%
SA 49	PFS: opcjonalne zestawy dla olaparybu	[REDAKTOWANE]
SA 50		
SA 51		
SA 52		
SA 53		
SA 54	PFS: opcjonalne zestawy dla placebo	[REDAKTOWANE]
SA 55		
SA 56		
SA 57		
SA 58		
SA 59	OS: opcjonalne zestawy dla olaparybu	[REDAKTOWANE]
SA 60		
SA 61		
SA 62		
SA 63		
SA 64	OS: opcjonalne zestawy dla placebo	[REDAKTOWANE]
SA 65		
SA 66		
SA 67		
SA 68		
SA 69	ToT: opcjonalne zestawy dla olaparybu	[REDAKTOWANE]
SA 70		
SA 71		
SA 72		
SA 73		
SA 74	ToT: opcjonalne zestawy dla placebo	[REDAKTOWANE]
SA 75		
SA 76		
SA 77		
SA 78		
SA 79	ToT: opcjonalne zestawy dla placebo	[REDAKTOWANE]
SA 80		
SA 81		

Nr	Opis scenariusza	Wariant liczebności
SA 82		
SA 83		
SA 84		
SA 85	PFS: ocena komisji (DC01), modele osobne od 0 tygodnia - najlepsze rozkłady (AIC)	
SA 86	PFS: ocena komisji (DC01), modele osobne od 16 tygodnia - najlepsze rozkłady (AIC)	
SA 87	PFS: ocena badacza (DC02), modele osobne od 0 tygodnia - najlepsze rozkłady (AIC)	
SA 88	PFS: ocena badacza (DC02), modele osobne od 16 tygodnia - najlepsze rozkłady (AIC)	
SA 89	OS: modele osobne od 0 tygodnia - najlepsze rozkłady (AIC)	
SA 90	OS: modele osobne od 16 tygodnia - najlepsze rozkłady (AIC)	
SA 91	ToT: modele osobne od 0 tygodnia - najlepsze rozkłady (AIC)	
SA 92	ToT: modele osobne od 16 tygodnia - najlepsze rozkłady (AIC)	

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Lynparza® pod postacią tabletek powlekanych nie jest finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu i tym samym składowa kosztów opieki nad pacjentami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, uwzględniająca podawanie analizowanego produktu, nie występuje. Wnioskowana technologia jest refundowana tylko w leczeniu pacjentek z rakiem jajnika [37].

Pacjenci z analizowanej populacji w chwili obecnej nie są identyfikowani ze względu na brak powszechnego przeprowadzania testów na obecność mutacji BRCA. Tym samym, nie są dostępne żadne dane przedstawiające wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na leczenie pacjentów z analizowanej populacji. Nie są dostępne inne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

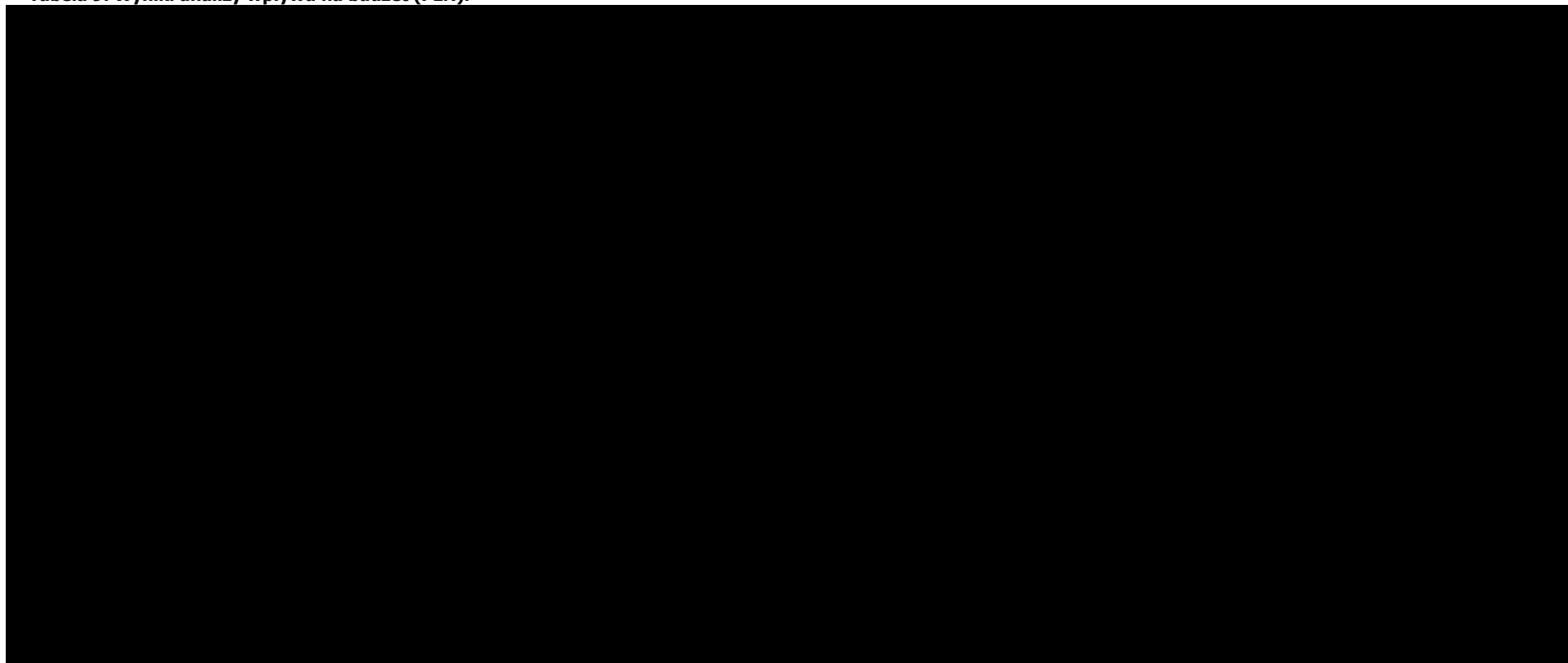
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej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



3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet (PLN).

The content of the table is completely redacted with a large 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.



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

W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację ceny produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) wyniosą [REDACTED]

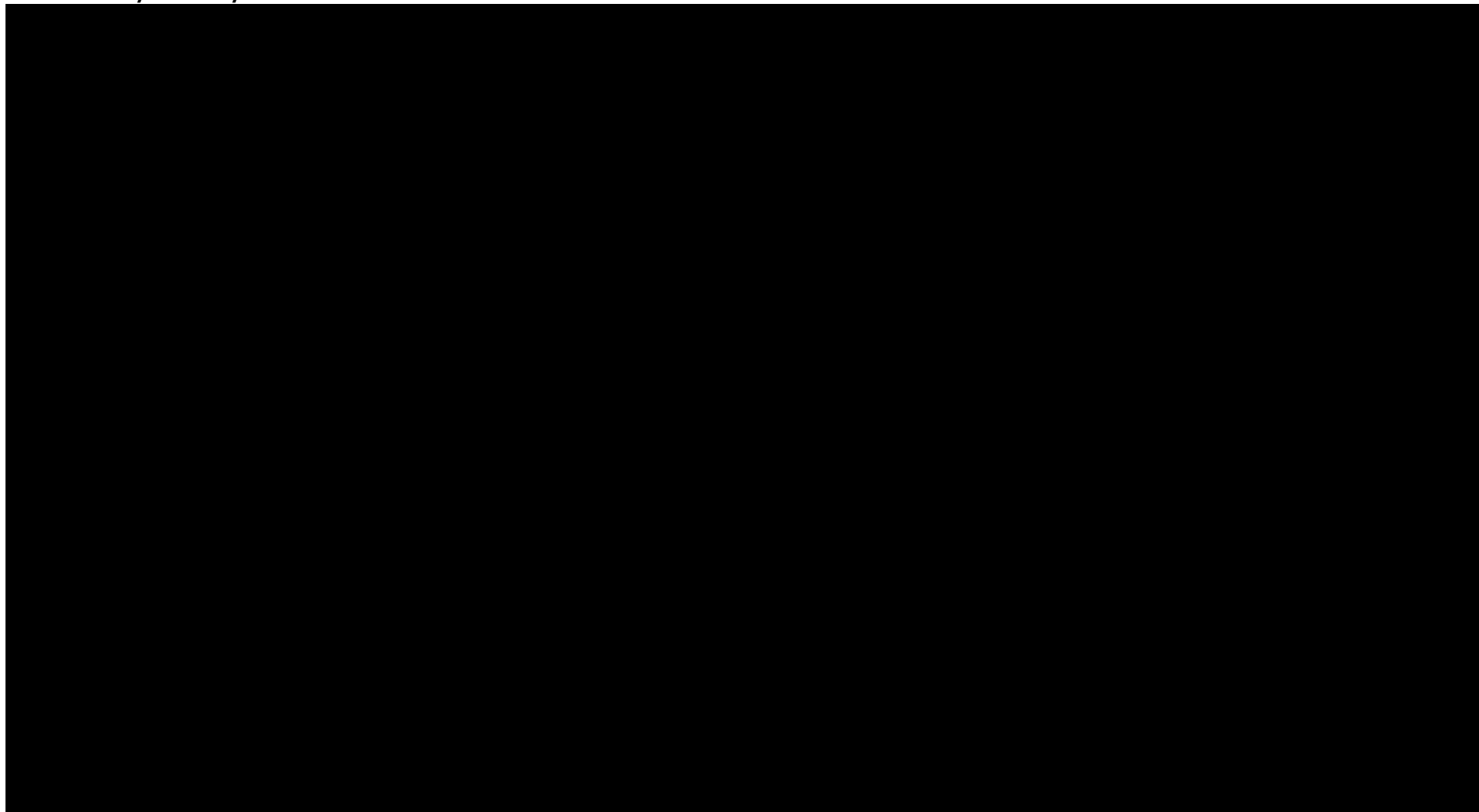
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

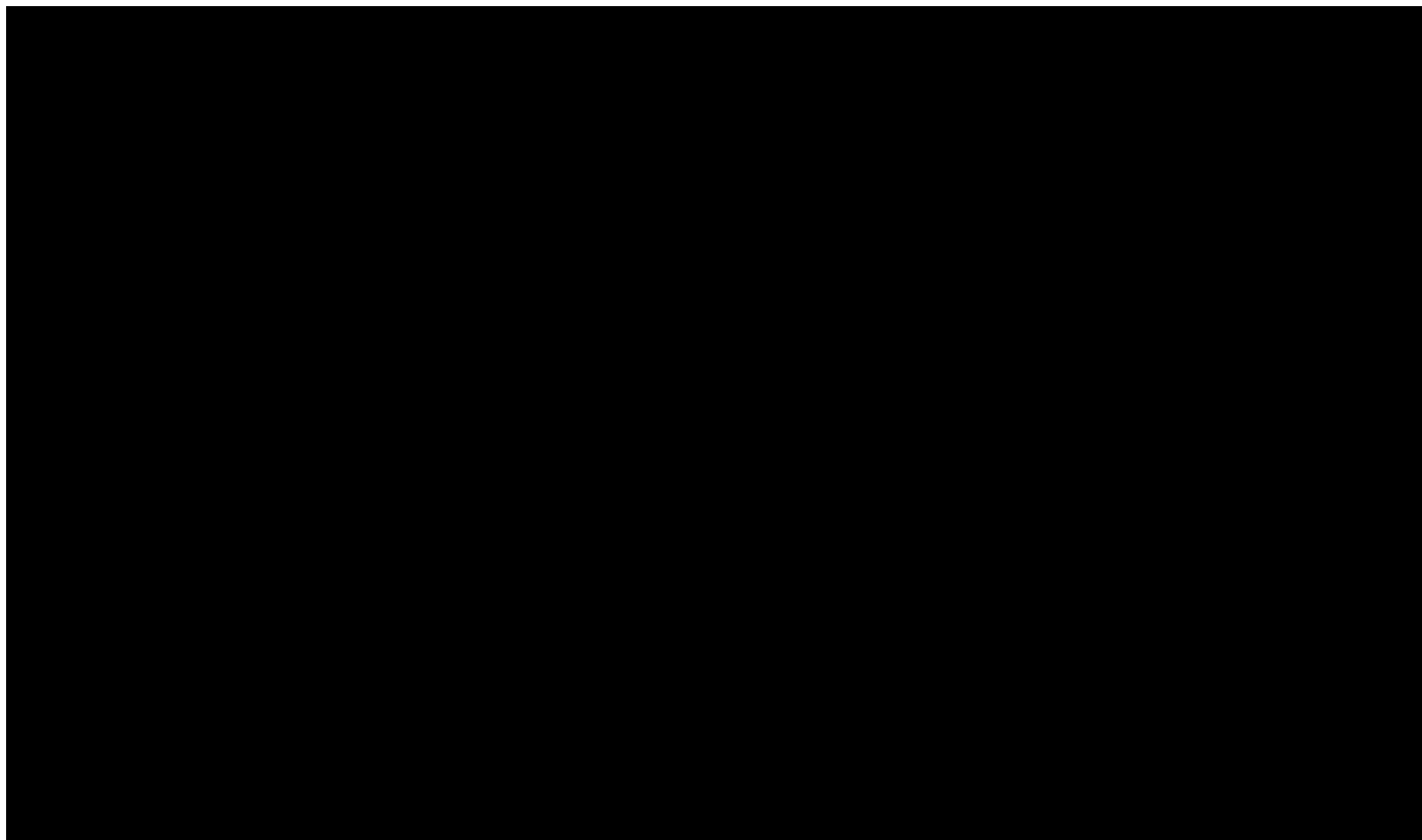
Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w arkuszu „SA_BIA” modelu dołączonego do opracowania.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w 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.

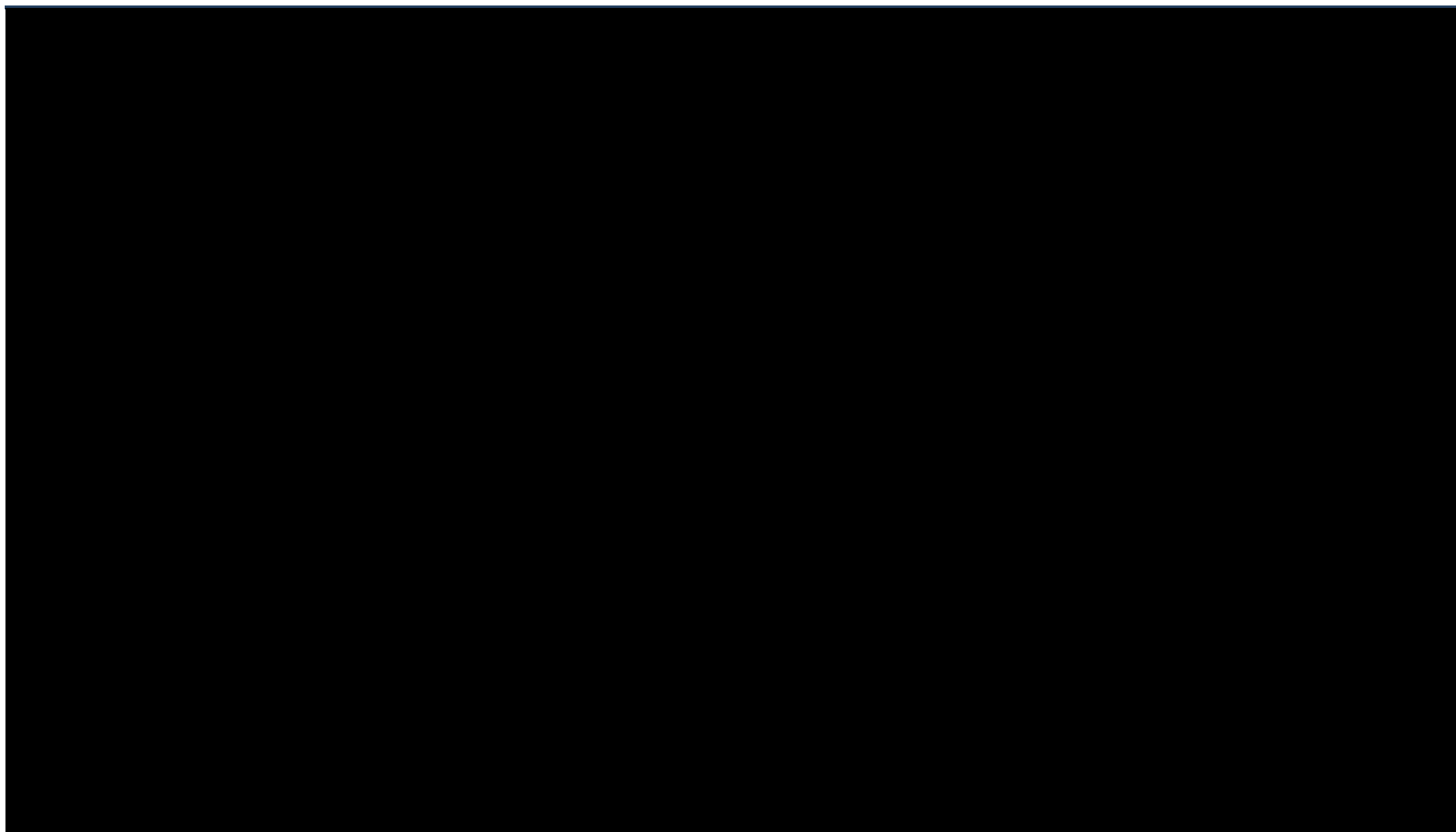


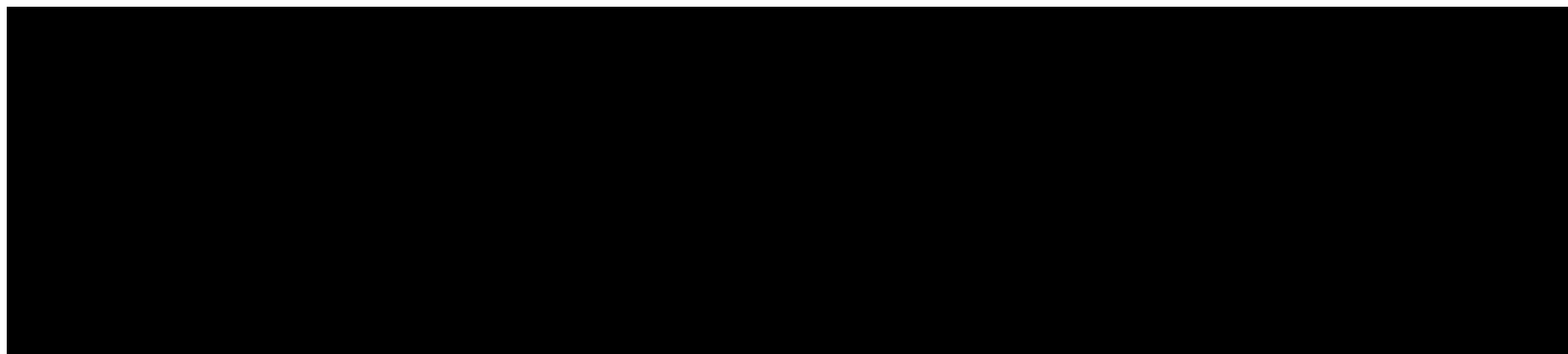
Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości.

The table content is completely redacted with a large 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.

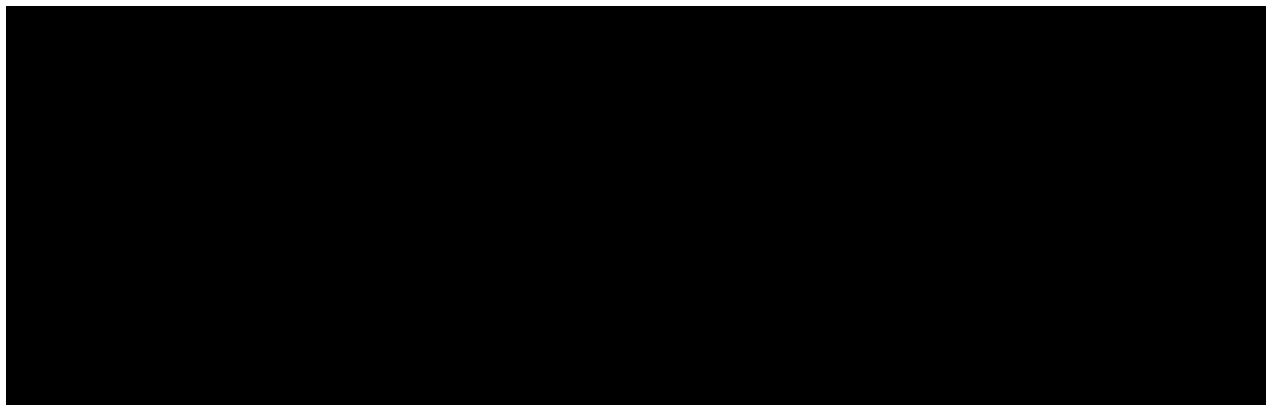




Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej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



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



Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku z analizy podstawowej.

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

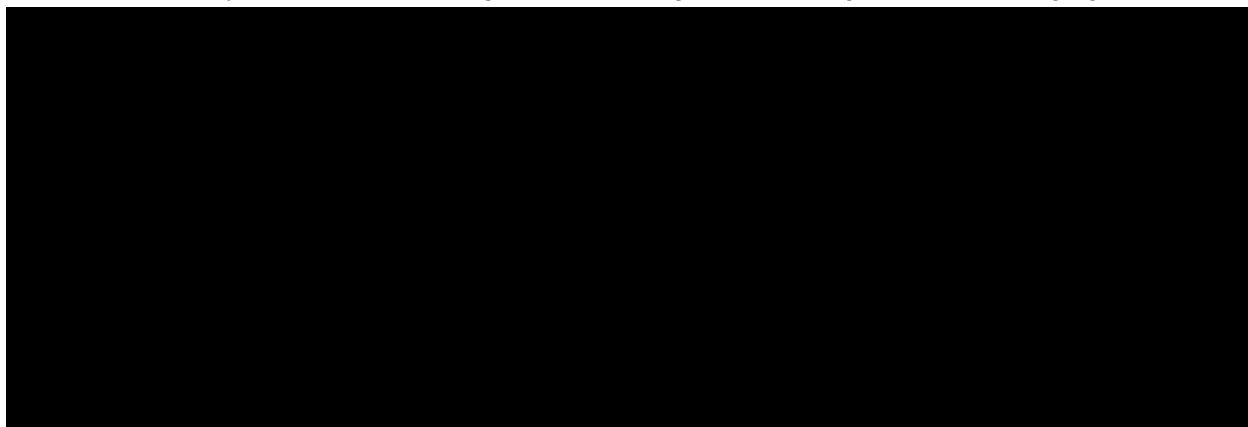
Poniżej przedstawiono informacje na temat estymowanego zużycia podstawowych zasobów medycznych w horyzoncie analizy. Ustalono, że największy wpływ [REDAKTOWANE]



Tabela 11. Roczna liczba refundowanych w analizowanym wskazaniu opakowań leków olaparybu.



Tabela 12. Miesięczna liczba refundowanych w analizowanym wskazaniu opakowań leków olaparybu.



[REDACTED]

5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Stosowanie produktu leczniczego Lynparza® pod postacią tabletek powlekanych w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne). Ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne w Polsce obejmujące opieką medyczną pacjentów onkologicznych, gdyż wnioskowana technologia jest refundowana w chwili obecnej w leczeniu pacjentów z innej populacji (rak jajnika).

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

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej, nie ma możliwości stosowania inhibitorów PARP w leczeniu pacjentów z przerzutowym [REDACTED] rakiem trzustki.

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 żadnego dedykowanego leczenia w grupie pacjentów z przerzutowym [REDACTED] rakiem trzustki i mutacjami BRCA (por. informacje w rozdziale 9.).

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.



Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii [REDAKTOWANE]

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

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

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

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

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

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

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

8. OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy parametry kosztowe określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [115]. Tym samym, niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [115] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów (por. rozdział 2.5.).

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki) 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 wykorzystano opublikowane źródła informacji. Niektóre założenia poparto opiniami ekspertów klinicznych uzyskanymi metodą bezpośrednią.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [115] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

W chwili obecnej, nie ma możliwości powszechnego stosowania inhibitorów PARP w leczeniu pacjentów z rakiem trzustki. Tylko nieliczni pacjenci mogą korzystać z wnioskowanej technologii (por. rozdział 2.5.). Refundacja wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania zalecanej opcji terapeutycznej wśród wszystkich 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.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji germinalnych 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 analizy ekonomicznej [115] 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.

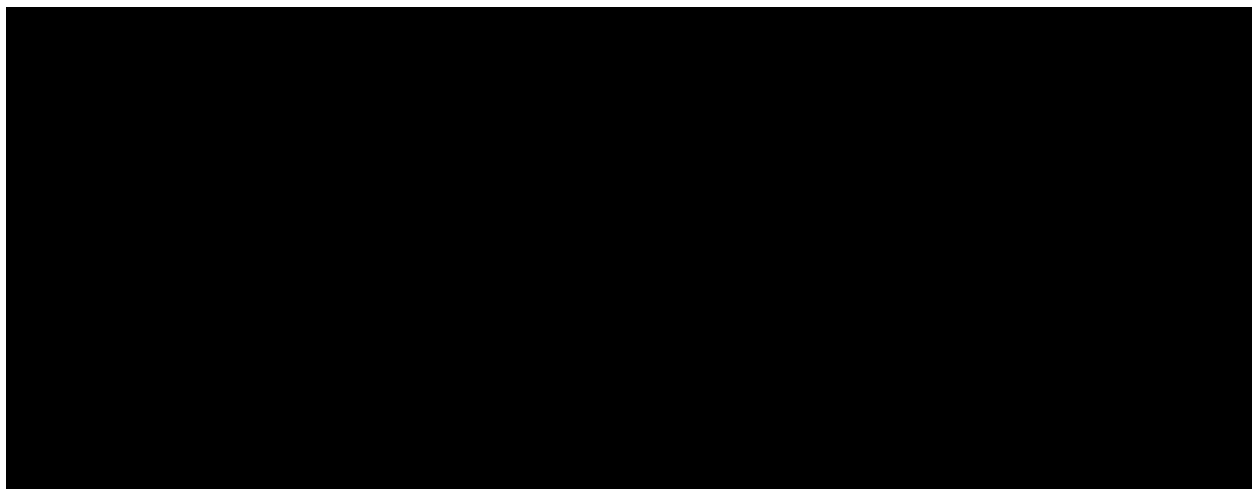


przełożył się na przedłużenie dalszego życia pacjentów z analizowanej populacji średnio o 1,4 lata (określony w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości 95% CI: 0,2 – 2,7). [REDACTED]

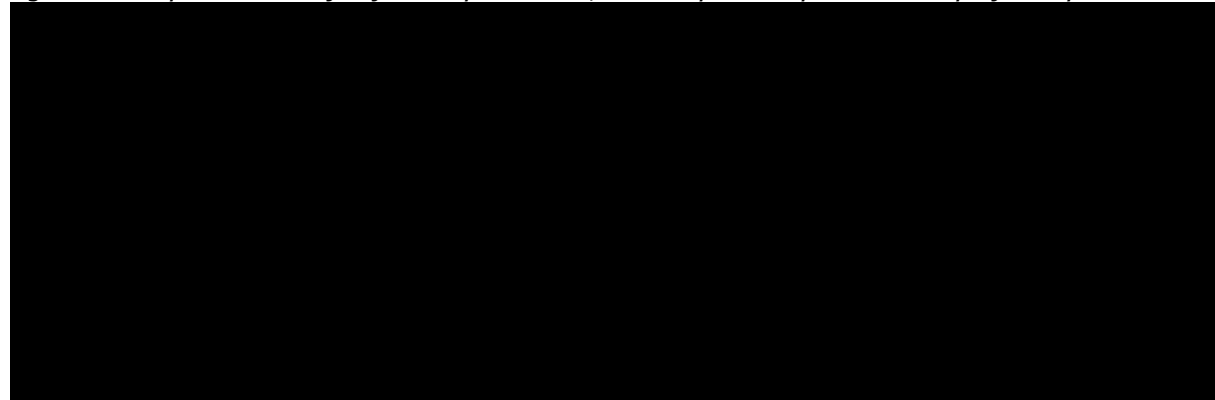
[REDACTED] Rak trzustki jest jednym z najbardziej agresywnych nowotworów z pięcioletnim przeżyciem pacjentów z rakiem przerzutowym wynoszącym około 2,7% [68]. Dodatkowo, dotychczas nie zidentyfikowano leczenia raka trzustki, które wiązałyby się ze znaczną poprawą rokowań. Aktualne postępowanie terapeutyczne 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), 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.

W analizie uwzględniono pacjentów [REDACTED]

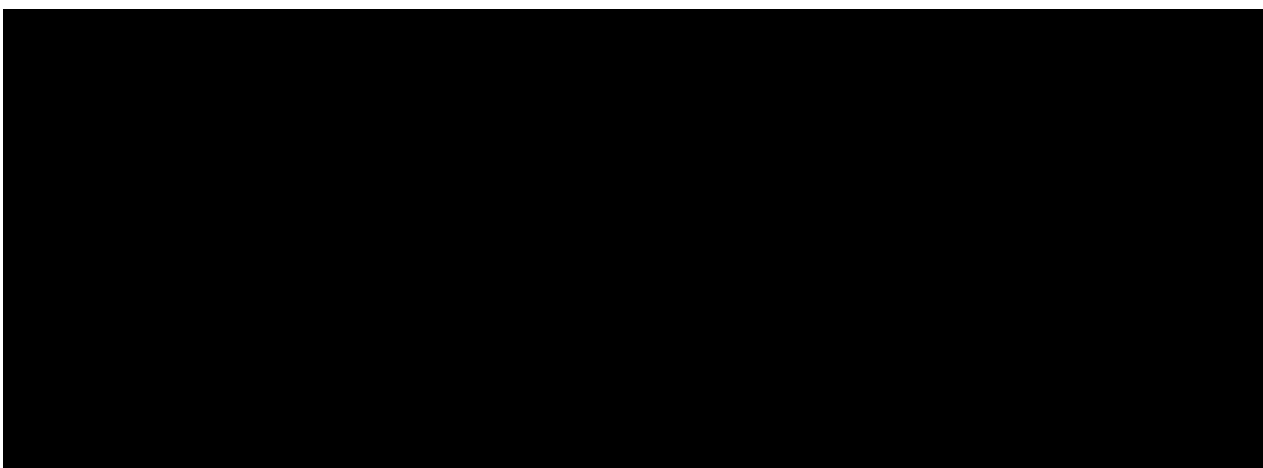
[REDACTED]



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



10. WNIOSKI KOŃCOWE



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

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 niniejszej analizy ustalono, że korzyści kliniczne stosowania wnioskowanej technologii uzasadniają sugerowany sposób jej finansowania ze środków publicznych, [REDAKTOWANE]

Refundacja wnioskowanej technologii pozwoli na istotną poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] 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 analizy ekonomicznej [115] (m.in. przedłużenie życia chorych bez progresji raka średnio o 1,8 roku; przedłużenie życia chorych o 1,4 roku).

11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30], uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku [REDAKTOWANE]

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych stosowania Lynparza® (tabletki powlekane) we wnioskowanym wskazaniu [REDAKTOWANE]

12. BIBLIOGRAFIA

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

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.



- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamsoft), <https://ktomalek.pl/l/lek/szukaj> (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, wrzesień 2021 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2021 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 48/2020 (Lynparza, tabletki w raku jajnika). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materiały-2020/6616-48-2020-zlc>
- [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.

- [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] Ilic M, Ilic 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, Gilabert 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

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.



- 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 folfirinix 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 czerwca 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.
- [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, Iovoli 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, Derveniz 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 ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2021 roku.

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.



13. SPIS TABEL

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.	15
Tabela 2. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.	26
Tabela 3. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentek, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – dane typu zapadalność (pacjenci kwalifikujący się do leczenia w danym roku). W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.	43
Tabela 4. Koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 2 lat od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [115].	44
Tabela 5. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [115].	48
Tabela 6. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.	52
Tabela 7. Wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet – parametry wspólne wariantów oceny liczebności populacji.	53
Tabela 8. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	53
Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet (PLN).	56
Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości.	60
Tabela 11. Roczna liczba refundowanych w analizowanym wskazaniu opakowań leków olaparybu.	64
Tabela 12. Miesięczna liczba refundowanych w analizowanym wskazaniu opakowań leków olaparybu.	64
Tabela 13. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.	78

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Modelowany czas do dyskontynuacji terapii – modele przeżycia analizy podstawowej (dopasowane do danych od 16 tygodnia okresu obserwacji badania POLO) [115].....	17
Rysunek 2. Liczba pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika rozpoczynających leczenie olaparybem (kapsułki) w programie lekowym w Polsce – dane Wnioskodawcy wykorzystane w analizach przedkładanych AOTMiT [46]. ...	20
Rysunek 3. Liczba pacjentów leczonych nab-paklitakselem w programie B.85. [99], [100], [101], [102], [103]. .	21
Rysunek 4. Ocena liczebności populacji pacjentów leczonych olaparybem w proponowanym programie lekowym. A – wariant prawdopodobny, B- wariant minimalny, C – wariant maksymalny.....	22
Rysunek 5. Ocena dopasowania modeli predykcji do danych KRN.....	34
Rysunek 6. Model regresji liniowej liczby rozpoznań na raka trzustki wśród chorych w wieku 15 lat i starszych wraz z 95% przedziałem predykcji (PI).....	35
Rysunek 7. Ekstrapolacja liczby pacjentów w programie B.85.....	38

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym lub [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.



15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 13. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet 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 wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	wrzesień 2021; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	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 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 września 2021 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentek, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie) 	TAK	w rozdziale 2.5.2.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje? 	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozą rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozą rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnice w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny wariant oszacowania</u>, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym lub [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
	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5; 	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w tabeli 11. i 12.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
pkt 9	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5? 	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu? 	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający <u>powtórzenie</u> wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.	-
§ 6. ust 2.	Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dotatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 6. ust 1.	Czy opisano metody analizy w zakresie: rodzaju parametrów epidemiologicznych określających wielkość populacji (zapadalność vs. rozpowszechnienie), okresu generowania wyników zdrowotnych i kosztów (np. przesunięcie w czasie wynikające z takiego samego prawdopodobieństwa włączenia do obserwacji pacjentek), estymacji wyników BIA z uwzględnieniem wyników analizy ekonomicznej (wyniki w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelowania kohortowego), jeżeli dotyczy?	TAK	Rozdziały 2.5., 2.6. i 2.8.	-
§ 6. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 6. ust 6.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	TAK	Rozdział 2.1.	-

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym lub [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
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 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 12.	-
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	Rozdział 2.;	-
Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentek, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Rozdziały 2.9. i 3.3.-3.5.	Analiza wartości skrajnych + analiza wrażliwości
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Rozdziały 2.7. i 3.5.	Szczegóły w analizie ekonomicznej
AWA	Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.	Por. informacje w Analizie racjonalizacyjnej
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono
AWA	Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentek z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym lub [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
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?	TAK	Rozdział 6.	-
Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie:				

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> faworyzowania niektórych grup pacjentek na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> generowania problemów społecznych (tj. poziomu satysfakcji pacjentek z otrzymywanej opieki medycznej, akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, stygmatyzacji, lęku, dylematów moralnych, problemów dotyczących płci, problemów rodzinnych) 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> szczególnego podejścia do pacjenta, tj. konieczności szczególnego informowania pacjenta/opiekuna, potrzeby zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych oraz potrzeby uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie? 	TAK	Rozdział 6. i 7.	-
5.2. W.AOTM	Czy podsumowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o analizę SWOT?	Nie dotyczy	-	-
5.3. W.AOTM	Czy przedstawiono wnioski odnoszące się do celu analizy i będące bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami?	TAK	Rozdział 10.	-
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku (Dz. U. Min. Zdr. 2012, poz. 388) 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 i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia