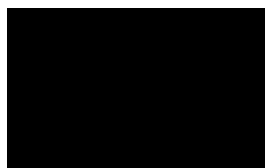




Lynparza[®] (olaparyb, tabletki powlekane)
w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym
rakiem piersi, u których występują mutacje
BRCA1/2

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, grudzień 2022 (aktualizacja: maj 2023)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	12
2. PROBLEM DECYZYJNY	12
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	13
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE	16
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	18
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH	21
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	25
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	25
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	26
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	26
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	29
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	31
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	86
3.7. DYSKONTOWANIE	97
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	98
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	101
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	106
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	106
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	109
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	118
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	119
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	119
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	119
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	120
7. Dyskusja	120
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	122
9. BIBLIOGRAFIA	123
10. SPIS TABEL	130
11. SPIS RYSUNKÓW	132
12. ANEKS.....	134
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	134
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	139
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	146
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	150

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.



INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> ; Kryterium informacyjne Akaike'a
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BAT	ang. <i>Best Available Therapy</i> ; Najlepsze dostępne leczenie
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> ; Kryterium informacyjne Bayes'a
BRCA	ang. <i>Breast Cancer Susceptibility Protein Gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DDFS	ang. <i>Distant Disease-free Survival</i> ; Przeżycie wolne od choroby odległej
DFS	ang. <i>Disease-free Survival</i> ; Przeżycie wolne od choroby
DSA	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
HER2	ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> ; Receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
HR- / HR+	ang. Hormone receptor-negative/Hormone receptor-positive; Negatywny/pozytywny status receptorów hormonalnych
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
IDFS	ang. <i>Invasive Disease-free Survival</i> ; Przeżycie bez choroby inwazyjnej
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	Polimeraza poli(ADP-rybozy)
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministra Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PSA	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; Probabilistyczna analiza wrażliwości

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
TNBC	ang. Triple-negative Breast Cancer; Potrójnie ujemny rak piersi (tj. HER2-/HR-)
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesnym, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, niewykazującym nadekspresji receptora typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HER2*), z obecnością mutacji w genie podatności na raka piersi (ang. *Breast Cancer Susceptibility Protein Gene; BRCA*).

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny:
 - wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczony chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową – subpopulacja z wczesnym rakiem piersi lub
 - miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi po wcześniejszej chemioterapii z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub leczenia z powodu choroby rozlanej (lub brak kwalifikacji do takich terapii; dopuszczalna jest wcześniejsza chemioterapia oparta na pochodnych platyny) – subpopulacja z zaawansowanym rakiem piersi,zgodnie z kryteriami kwalifikacji w ramach proponowanego programu lekowego (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) pod postacią tabletek powlekanych (100 mg, 150 mg) w dawkach zgodnych z Charakterystyką produktu leczniczego [57] (I);
- wnioskowaną technologię porównano z obserwacją (tj. placebo/brak aktywnego leczenia) w subpopulacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi oraz stosowaniem talazoparybu w subpopulacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a obserwacją w zakresie: długości życia bez niekorzystnych zdarzeń związanych z przebiegiem choroby (tj. nawrotu choroby w przypadku wczesnego raka – ocena dotyczyła przeżycia wolnego od choroby [ang. *Disease-Free Survival; DFS*] oraz jego dalszej progresji – ocena dotyczyła przeżycia wolnego od progresji choroby [ang. *Progression-Free Survival; PFS*]), związanego z tymi punktami końcowymi przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival; OS*) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41]. W związku z wynikami porównania pośredniego poprzez wspólny komparator [41] pomiędzy wnioskowaną technologią a talazoparybem pominięto różnice w skuteczności klinicznej, ale uwzględniono potencjalne różnice w ryzyku występowania niektórych zdarzeń niepożądanych (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years; QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio; ICUR*) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

[REDACTED]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1149.0, Olaparyb”, w której wnioskowana technologia jest obecnie refundowana w leczeniu raka jajnika. Tak jak obecnie w przypadku refundacji wnioskowanej technologii w leczeniu raka jajnika i raka trzustki [37], 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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszt leków refundowanych w Polsce określono na poziomie: średniego kosztu w Polsce w lutym 2023 roku [86] (dane dostępne w maju 2023 roku), aktualnego kosztu leku talazoparyb wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (niekompletne dane dotyczące kosztu z przetargów w maju 2022 [160], [161]) lub średniego kosztu w 2022 roku [160], [161] (tylko w przypadku *palbociclibum*) w przypadku leków szpitalnych oraz aktualnych cen wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] w przypadku leków nabywanych w aptecę.

Wnioskowana technologia, będąca inhibitorem PARP, nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Zdecydowana większość pacjentów z wczesnym rakiem piersi nie ma możliwości stosowania olaparybu, tym samym w subpopulacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi jako komparator dla wnioskowanej technologii uwzględniono samą obserwację (tj. placebo/brak aktywnego leczenia). Od 1 listopada 2022 roku większość pacjentów z subpopulacji zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi ma dostęp do stosowania innego inhibitora PARP – talazoparybu. Tym samym w subpopulacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi jako komparator dla wnioskowanej technologii uwzględniono monoterapię talazoparybem.

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

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Zidentyfikowane kategorie kosztu różniące porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy nie wpływały istotnie na wyniki analizy, o czym świadczą wyniki analizy wrażliwości (scenariusz „1SA 70” analizy wrażliwości).

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.



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

Modelowanie przeprowadzono na podstawie danych z badania OlympiA [80] przy ocenie wyników zdrowotnych olaparybu w leczeniu wczesnego raka piersi (badanie opiera się na porównaniu olaparybu z placebo) oraz badania OlympiAD [81], [82] przy ocenie wyników zdrowotnych olaparybu w leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (tj. zaawansowanego miejscowo lub uogólnionego). Badanie OlympiAD porównywało skuteczność kliniczną stosowania olaparybu z chemioterapią jednolekową (w badaniu uwzględniono: erybulinę, kapecytabinę lub winorelbinę). W przypadku porównania wnioskowanej technologii z talazoparybem wykorzystano informacje na temat czasu do dyskontynuacji leczenia olaparybem w badaniu OlympiAD przy ocenie odsetka pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi kontynuujących leczenie inhibitorem PARP oraz wyniki porównania pośredniego skuteczności tych leków [41]. Mając na uwadze sposób refundacji wnioskowanej technologii, zakładający taką samą wycenę tabletek niezależnie od ich mocy, w analizie uwzględniono wyłącznie zjawisko pominięcia tabletek olaparybu obserwowane w badaniu OlympiAD. W przypadku talazoparybu, na podstawie dostępnych danych raportowanych w badaniu EMBRACA [158], uwzględniono redukcję dawki zalecanej (1 mg/d) do poziomu: 0,75 mg/d, 0,50 mg/d oraz 0,25 mg/d. Przyjęto, że pacjenci ze zredukowaną dawką będą ją stosować od momentu wystąpienia redukcji dawki przez połowę dalszego okresu leczenia.

Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji wśród pacjentów z wczesnym rakiem piersi w dożywotnym horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progmem opłacalności wynoszącym 175 926 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2018 – 2020).

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, tj. 57 lat (tj. maksymalnie do 100 roku życia kohorty). Jest to okres odpowiadający oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji, określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tych horyzontów czasowych zdecydowana większość pacjentów umiera). Uwzględnione dane dla przeżycia całkowitego nie przewyższały w żadnej grupie chorych długości życia osób z populacji generalnej Polski, określonej na podstawie tablic trwania życia [46].

W przypadku porównania wnioskowanej technologii z talazoparybem przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w okresie stosowania tych technologii lekowych. Wyniki Analizy klinicznej [41] świadczyły o braku istotnych różnic w skuteczności klinicznej i długości stosowania tych inhibitorów PARP; zaobserwowano jedynie niższą częstotliwość wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu olaparybu w miejsce talazoparybu, co świadczyłoby o lepszym profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w horyzoncie czasowym 3 lat. Jest to okres, w którym zdecydowana większość pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi zakończy stosowanie inhibitorów PARP w analizowanym wskazaniu. Nie uwzględniono kosztów i konsekwencji zdrowotnych dalszych linii leczenia, z uwagi na brak różnicy w ich występowaniu pomiędzy porównywanymi technologiami lekowymi.

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

Przeprowadzono także probabilistyczną analizę wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych.

WYNIKI I WNIOSKI

Subpopulacja pacjentów z wczesnym rakiem piersi

W ramach modelowania wyników zdrowotnych opartego na dostępnych wynikach badań klinicznych OlympiA [80] wykazano, że zastosowanie olaparybu powoduje (wartości niezdyktowane):

- przedłużenie średniej długości życia bez nawrotu choroby wśród chorych z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka o 2,7 roku oraz;
- przedłużenie średniej długości życia chorych z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka o 2,4 roku.

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka z obecnością mutacji w genie *BRCA* w horyzoncie trwania życia (57 lat) jest:

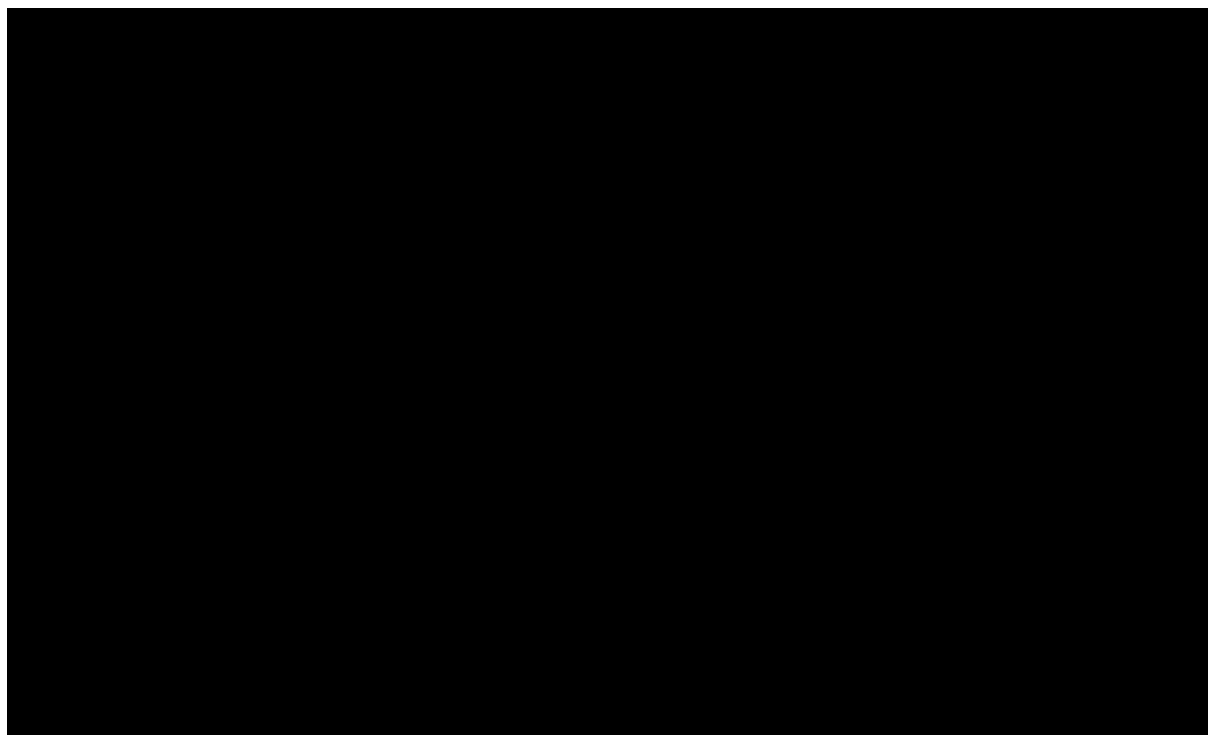
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia bez nawrotu choroby względem obserwacji o 1,51 roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia względem obserwacji o 1,25 roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość względem komparatora o 1,01 roku;

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności w subpopulacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka określono na poziomie:

Obydwa przedstawione powyżej inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności były [redacted] od przyjętego progu opłacalności (175 926 PLN za dodatkowy QALY). Niemniej jednak, [redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej, [redacted]. Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza® jest związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności [redacted]

Przeprowadzono ogółem 97 scenariuszy analizy wrażliwości dla subpopulacji wczesnego raka piersi. Zmianę wniosków względem analizy podstawowej zaobserwowano w przypadku realizacji:



[Redacted text block]

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zaobserwowano zmianę ICUR w zakresie [redacted] wartości z analizy podstawowej. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności wnioskowanej technologii w leczeniu wczesnego raka piersi wynosi [redacted]

Subpopulacja pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi

W ramach analizy minimalizacji kosztów wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest:

- związane z takimi samymi efektami klinicznymi, tj. taką samą skutecznością jak stosowanie talazoparybu;

[Redacted text block]

Inkrementalna zmiana całkowitych kosztów stosowania porównywanych technologii w horyzoncie trzech lat wyniosła:

[Redacted text block]

Zaobserwowano wysoką stabilność wniosków w analizie wrażliwości. Przeprowadzono 27 scenariuszy analizy wrażliwości. [redacted]

[Redacted text block]

Niemniej jednak wariant ten uwzględnia

wstępne informacje odnośnie kosztów refundacji talazoparybu w 2022 roku [160], [161]. Dane te dotyczą mniej niż 2 miesiące leczenia 5 pacjentów wyłącznie prezentacją leku Talzenna® z kapsułkami o mocy 1 mg. Dane te mogą wskazywać na niedoszacowany koszt talazoparybu ze względu na brak informacji dotyczących kosztu prezentacji leku Talzenna® z kapsułkami o mocy 0,25 mg (prezentacje nie cechują się liniową zależnością ceny i zawartości [37]) oraz potencjalny RSS dla talazoparybu obniżający koszt całkowity leczenia w pierwszych cyklach jego stosowania (np. darmowe lub tańsze opakowania w pierwszych miesiącach leczenia).

Największy wpływ na wysokość różnicy w kosztach między porównywanymi technologiami miały założenia dotyczące: [REDACTED]

Podsumowanie

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z rakiem piersi w wyniku leczenia olaparybem [41]. Poprawa wyników zdrowotnych wśród chorych z rakiem piersi obserwowana była zarówno w badaniu OlympiA (np. redukcja ryzyka nawrotu choroby po 4 latach obserwacji o około 37% i redukcja ryzyka zgonu po 4 latach obserwacji o około 32% wśród chorych z wczesnym rakiem wysokiego ryzyka [41]), jak i w badaniu OlympiAD (np. przedłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji o około 3 miesiące, przedłużenie czasu do kolejnych progresji o około 4 miesiące i przedłużenie przeżycia całkowitego o około 2 miesiące wśród chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi [41]).

Co istotne, olaparyb to pierwszy i jedyny lek stosowany we wczesnym raku piersi, który pozwolił istotnie wydłużyć przeżycie całkowite w tej grupie pacjentów. Wnioskowana interwencja jest jedyną ukierunkowaną molekularnie terapią przeznaczoną dla wąskiej grupy pacjentów z mutacjami *BRCA* i dedykowaną dla chorych w młodym wieku w momencie rozpoznania, mających wysokie ryzyko nawrotu [41].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność olaparybu wśród pacjentów z wczesnym rakiem piersi, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych oraz pozwoli obniżyć koszty leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesnym, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, niewykazującym nadekspresji receptora typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HER2*), z obecnością mutacji w genie podatności na raka piersi (ang. *Breast Cancer Susceptibility Protein Gene; BRCA*).

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją Lynparza® o dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z obecnością mutacji w genie *BRCA*.

2. PROBLEM DECYZYJNY

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny:
 - wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczony chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową – subpopulacja z wczesnym rakiem piersi lub
 - miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi po wcześniejszej chemioterapii z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub leczenia z powodu choroby rozsianej (lub brak kwalifikacji do takich terapii; dopuszczalna jest wcześniejsza chemioterapia oparta na pochodnych platyny) – subpopulacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi,zgodnie z kryteriami kwalifikacji w ramach proponowanego programu lekowego (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) pod postacią tabletek powlekanych (100 mg, 150 mg) w dawkach zgodnych z Charakterystyką produktu leczniczego [57] (I);

- wnioskowaną technologię porównano z obserwacją (tj. placebo/brak aktywnego leczenia) w subpopulacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi oraz stosowaniem talazoparybu w subpopulacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a obserwacją w zakresie: długości życia bez niekorzystnych zdarzeń związanych z przebiegiem choroby (tj. nawrotu choroby w przypadku wczesnego raka – ocena dotyczyła przeżycia wolnego od choroby [ang. *Disease-Free Survival*; DFS] oraz jego dalszej progresji – ocena dotyczyła przeżycia wolnego od progresji choroby [ang. *Progression-Free Survival*; PFS]), związanego z tymi punktami końcowymi przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41]. W związku z wynikami porównania pośredniego poprzez wspólny komparator [41] pomiędzy wnioskowaną technologią a talazoparybem pominięto różnice w skuteczności klinicznej, ale uwzględniono potencjalne różnice w ryzyku występowania niektórych zdarzeń niepożądanych (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].



Przeprowadzona analiza ekonomiczna dotycząca finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. SPOSÓB 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”) umożliwiając stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesnym lub zaawansowanym, HER2-ujemnym rakiem piersi z obecnością mutacji w genie *BRCA* [40].

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce [37]. Jedynie niektórzy pacjenci teoretycznie mogą korzystać z tej technologii na podstawie indywidualnych wniosków w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Brakuje jednak informacji na temat liczby takich pacjentów. Ponadto, od 1 listopada 2022 roku pacjenci z subpopulacji zaawansowanego raka piersi mają dostęp do innego inhibitora PARP – talazoparybu [37].

W chwili obecnej wnioskowana technologia refundowana jest w leczeniu pacjentów 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]), pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w ramach programu „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (program opisany w załączniku B.56. obwieszczenia Ministra Zdrowia [37]) oraz pacjentów z rakiem trzustki w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z gruczolakorakiem trzustki” (program opisany w załączniku B.85. 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”. Na tej podstawie uznano, że refundacja w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności. Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii. W przypadku wnioskowanej technologii i tej samej technologii w grupie 1149.0 nie istnieją różnice w: nazwie międzynarodowej, mechanizmie działania, drodze podawania i postaci farmaceutycznej. Różnica dotyczy wyłącznie wskazania do objęcia refundacją.

Niemniej jednak, 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. Świadczy o tym

m.in. refundacja wnioskowanej technologii w leczeniu raka jajnika i w leczeniu raka trzustki we wspólnej grupie limitowej.

Przyjęto, że kalkulacja limitu finansowania we wnioskowanej grupie limitowej uwzględniać będzie aktualnie obowiązujące zasady w grupie „1149.0. Olaparyb”, gdzie olaparyb nie ma ustalonej definiowanej dawki dobowej wg WHO [33]. Tym samym, w opracowaniu przyjęto dawkę wnioskowanej technologii stosowaną w praktyce klinicznej (4 tabletki niezależnie od mocy 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. W takiej sytuacji, limit finansowania obydwu prezentacji wnioskowanej technologii będzie na poziomie własnych cen hurtowych, niezależnie od prezentacji, która będzie wyznaczała limit finansowania.

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [159].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z obecnością mutacji w genie *BRCA* [40].

Zdecydowana większość pacjentów ze wczesnym rakiem piersi nie ma możliwości stosowania olaparybu. Tym samym w subpopulacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi jako komparator dla wnioskowanej technologii uwzględniono samą obserwację (tj. placebo/brak aktywnego leczenia). Od 1 listopada 2022 roku, większość pacjentów z subpopulacji zaawansowanego lub przerzutowego raka ma dostęp do stosowania innego inhibitora PARP – talazoparybu. Tym samym w subpopulacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi jako komparator dla wnioskowanej technologii wybrano monoterapię talazoparybem.

Modelowanie przeprowadzono na podstawie danych z badania OlympiA [80], przy ocenie wyników zdrowotnych olaparybu w leczeniu wczesnego raka piersi (badanie opiera się na porównaniu olaparybu z placebo) oraz badania OlympiAD [81], [82] przy ocenie wyników zdrowotnych olaparybu w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (tj. zaawansowanego miejscowo lub uogólnionego). Badanie OlympiAD porównywało skuteczność kliniczną stosowania olaparybu i chemioterapii jednolekowej (w badaniu uwzględniono erybulinę, kapecytabinę lub winorelbinę). W przypadku porównania wnioskowanej technologii z talazoparybem wykorzystano informacje na temat czasu do dyskontynuacji leczenia olaparybem w badaniu OlympiAD przy ocenie odsetka pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi kontynuujących leczenie inhibitorem PARP; wykorzystano również wyniki porównania pośredniego skuteczności tych leków [41].

W obliczeniach uwzględniono dawkowanie olaparybu oraz kryteria kontynuacji leczenia zgodne z zalecanym schematem dawkowania wnioskowanej technologii w leczeniu raka piersi [57] oraz zapisami proponowanego programu lekowego [40].

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 (taka sama cena obydwu prezentacji, niezależnie od zawartości substancji czynnej) w niniejszym opracowaniu dawkowanie wnioskowanej technologii oparto na liczbie tabletek

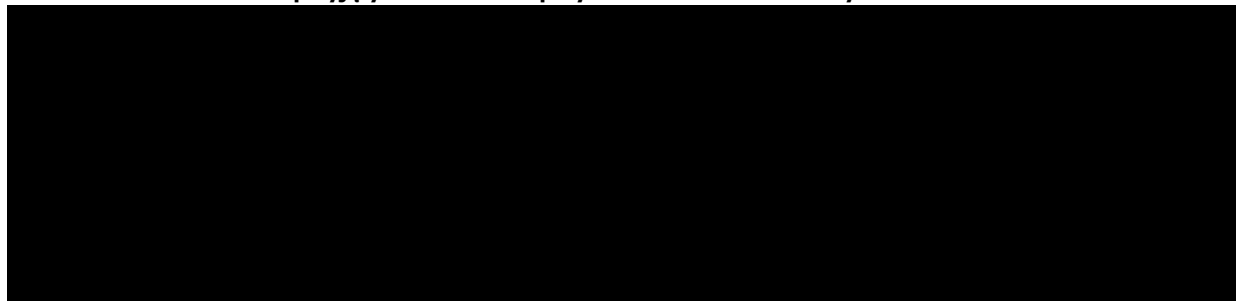
przyjmowanych przez pacjentów z analizowanej populacji w ciągu doby (4 tabletki, niezależnie od grupy pacjentów i wystąpienia zdarzeń niepożądanych).

W opracowaniu uwzględniono stosowanie olaparybu do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji/nawrotu choroby, zakończenia planowanego stosowania wśród chorych z wczesnym rakiem, zakończenia horyzontu czasowego analizy lub zgonu [57]. W analizie, oceny długości stosowania porównywanych leków dokonano przy uwzględnieniu czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) w badaniu OlympiA i badaniu OlympiAD (por. rozdział 3.5.1.).

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 badaniach OlympiA i OlympiAD. Jednakże mając na uwadze taką samą wycenę tabletek 150 mg i 100 mg (tabletki 100 mg stosowane są w przypadku konieczności redukcji dawki dobowej leku) w niniejszym opracowaniu nie uwzględniono redukcji dawki olaparybu wynikającej z wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W opracowaniu uwzględniono przerwy w przyjmowaniu leku (pominięte tabletki leku).



Tabela 1. Ocena odsetka przyjętych tabletek olaparybu w badaniach klinicznych.



Dodatkowe informacje na temat długości stosowania porównywanych interwencji przedstawiono w rozdziale 3.5.1. niniejszego opracowania.

W przypadku talazoparybu, na podstawie dostępnych danych raportowanych w badaniu EMBRACA [158], uwzględniono redukcję dawki zalecanej (1 mg/d) do poziomu: 0,75 mg/d, 0,50 mg/d oraz 0,25 mg/d. Przy ocenie obniżonego zużycia leku w wyniku konieczności obniżenia dobowej dawki talazoparybu uwzględniono: odsetek pacjentów, u których konieczne było obniżenie dobowej dawki leku (52,1%; 95% CI: 46,3% do 57,9% [158]), medianę czasu do wystąpienia konieczności obniżenia dawki wśród pacjentów, u których zastosowano taką redukcję dawki (19,3 tygodnia; od 17,1 do 30,9 tygodnia [158]) oraz liczby pacjentów, u których redukcja występowała do poziomu 0,75 mg/d, 0,50 mg/d oraz 0,25 mg/d (odpowiednio: 70, 58 i 20 pacjentów [158], czyli 47,3%, 39,2% i 13,5% wszystkich pacjentów z redukcją dawki).

Przyjęto, że pacjenci po upływie średniego okresu do momentu redukcji dawki od razu zmniejszają dawkę dobową do ww. poziomu oraz, że pacjenci ze zredukowaną dawką będą ją stosować od momentu wystąpienia redukcji dawki przez połowę dalszego okresu leczenia.

Przyjęte powyżej założenia wynikały z braku szczegółowych informacji na temat względnej intensywności dawki w badaniu EMBRACA [158].

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

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

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

- leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny (wskazanie numer 1 – nieobjęte wnioskiem, obecnie objęte refundacją [37]);
- leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem

otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny (wskazanie numer 2 – nieobjęte wnioskiem, obecnie częściowo objęte refundacją: tylko wśród pacjentów z mutacją *BRCA* [37]; stanowiące przedmiot odrębnego wniosku);

- 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 (HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji *BRCA1/2* i (lub) niestabilności genomu (wskazanie numer 3 – nieobjęte wnioskiem, aktualnie refundowane [37]);
- leczenie dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi, po terapii antracykliną i/lub taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, lub w przypadku przeciwwskazań do terapii antracykliną i/lub taksanem (wskazanie numer 4 – objęte niniejszą analizą);
- monoterapię w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii (wskazanie numer 5 – nieobjęte wnioskiem, aktualnie refundowane [37]);
- 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, stanowiące przedmiot odrębnego wniosku) [57].

Niniejsza analiza dotyczy pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana w leczeniu raka piersi (wskazanie 4. z listy powyżej), dlatego nie przedstawiano oszacowań populacyjnych odnoszących się do pozostałych wskazań.

Tym samym populację niniejszej analizy stanowili dorośli pacjenci z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny:

- wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczony chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową – subpopulacja z wczesnym rakiem piersi lub

- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi po wcześniejszej chemioterapii z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub leczenia z powodu choroby rozsianej (lub brak kwalifikacji do takich terapii; dopuszczalna jest wcześniejsza chemioterapia oparta na pochodnych platyny) – subpopulacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi.

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami modeli ekonomicznych Wnioskodawcy.

Uwzględniono dane dotyczące uczestników badań rejestracyjnych o akronimach OlympiA i OlympiAD. Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badań można uznać, że dane z tych badań odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii.

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji (dane z publikacji [80], [81] lub niepublikowane dane dostarczone wraz z modelami analiz ekonomicznych).

	Wczesny rak piersi	Zaawansowany rak piersi
Wejściowy wiek, lata		
Średnia masa ciała, kg		
Średnia powierzchnia ciała, m²		
Odsetek mężczyzn		

* ze względu na niski odsetek mężczyzn w populacji nowo zdiagnozowanych chorych (np. 0,75% wśród chorych w wieku 15+ lat w 2019 roku [56]) oraz oczekiwany jeszcze niższy odsetek wśród pacjentów z wczesnym rakiem (rak piersi wśród mężczyzn rozpoznawany z reguły w późniejszych stadiach zaawansowania) w obliczeniach modelu dla wczesnego raka piersi przyjęto dane dotyczące wyłącznie kobiet.

Odsetki pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi (tj. HER2-/HR-) i HER2-/HR+ w badaniu OlympiA wynosiły odpowiednio około 82% i 18%. W praktyce klinicznej choroba HER2-/HR+ występuje częściej niż potrójnie ujemny rak piersi (50%-77% vs 9%-13%) [58], [59], [61]. Stosunkowo niski odsetek pacjentów z HER2-/HR+ w badaniu OlympiA mógł wynikać z kilku aspektów, w tym z niższej częstości występowania mutacji *BRCA* wśród pacjentów z HER2-/HR+, późniejszej rekrutacji pacjentów z HER2-/HR+ do badania oraz rygorystycznych kryteriów, zastosowanych do identyfikacji pacjentów z HER2-/HR+ o wysokim ryzyku nawrotu [80].

Niemniej jednak z uwagi na podobne wyniki kliniczne [80], w niniejszym opracowaniu nie przeprowadzono korekty odsetka występowania poszczególnych grup chorych.

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

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

Dla wnioskowanej technologii stosowanej w leczeniu raka piersi zidentyfikowano dwa badania kliniczne o najwyższej wiarygodności: badanie OlympiA i badanie OlympiAD [41].

Badanie o akronimie OlympiA było międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy [80]. W badaniu wzięło udział 1836 pacjentów, zrekrutowanych z 420 ośrodków w 23 krajach, od czerwca 2014 roku do maja 2019 roku. Zakwalifikowani pacjenci mieli patogenny lub prawdopodobnie patogenny wariant germinalnej (zarodkowej) mutacji *BRCA1/BRCA2* i pierwotnego raka piersi wysokiego ryzyka, HER2-ujemnego, po ostatecznym leczeniu miejscowym i chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej. Pacjenci z grupie badanej stosowali olaparyb (300 mg/2x dobę) przez rok, natomiast w grupie kontrolnej – placebo.

Badanie o akronimie OlympiAD było międzynarodowym, randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy [81], [82]. W badaniu wzięło udział 302 pacjentów, w wieku co najmniej 18 lat i z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi, z germinalną mutacją *BRCA1* lub *BRCA2*, którzy otrzymali do dwóch wcześniejszych chemioterapii z powodu choroby rozsianej. Chorzy z grupie badanej stosowali olaparyb (300 mg/2x dobę), natomiast w grupie kontrolnej – standardową chemioterapię jednolekową (kapecytabinę, winorelbinę lub erybulinę).

Na podstawie wyników badań klinicznych OlympiA (bezpośrednie porównanie z obserwacją w subpopulacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi) i OlympiAD (pośrednie porównanie z talazoparybem) wykazano, że stosowanie olaparybu w miejsce komparatora wiąże się m.in. z:

- w przypadku porównania olaparybu z placebo w leczeniu wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka (OlympiA):
 - istotnie statystycznie i klinicznie dłuższym przeżyciem wolnym od choroby inwazyjnej podczas 4-letniej obserwacji (HR=0,63; 95% CI, 0,50 - 0,78; p<0,001). Odsetek pacjentów żyjących i wolnych od choroby inwazyjnej po 4 latach leczenia wynosił 82,7% w grupie olaparybu i 75,4% w grupie placebo (poprawa o 7,3%; 95% CI: 3,0% - 11,5%);
 - istotnie statystycznym i klinicznie dłuższym przeżyciem wolnym od choroby odległej podczas 4-letniej obserwacji (HR=0,61; 95% CI, 0,48 - 0,77; p<0,001). Przeżycie wolne od choroby

- o odległej po 4 latach wyniosło 86,5% w grupie olaparybu i 79,1% w grupie placebo (różnica o 7,4 punktów procentowych; 95% CI: 3,6% - 11,3%);
- o istotnie statystycznie i klinicznie dłuższym 4-letnim przeżyciem całkowitym i mniejszym ryzykiem zgonu (HR=0,68; 98,5% CI, 0,47 – 0,97; p=0,009). Przeżycie całkowite po 4 latach wyniosło 89,8% w grupie olaparybu i 86,4% w grupie placebo (różnica o 3,4%; 95% CI, -0,1% - 6,8%);
- o taką samą jakością życia ocenianą kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 wśród pacjentów bez nawrotu choroby (brak obniżenia jakości życia wynikającego ze stosowania olaparybu; liczba nawrotów w okresie obserwacji tego punktu końcowego nie była wystarczająca do wykazania poprawy jakości życia chorych w wyniku redukcji ryzyka nawrotów choroby);
- w przypadku porównania olaparybu z talazoparybem w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi:
 - o taką samą skutecznością kliniczną ocenianą na podstawie czasu do progresji choroby, czasu do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia, wskaźnika odpowiedzi obiektywnych i czasu przeżycia całkowitego;
 - o istotnie niższym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych 3+ stopnia, ogółem;
 - o istotnie niższym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki leku;
 - o takim samym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia oraz wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego [41].

Zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym źródła danych klinicznych o niższej wiarygodności potwierdziły skuteczność i zadowalający profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41].

W opracowaniu uwzględniono źródła danych cechujące się najwyższą wiarygodnością – wyniki randomizowanych, prospektywnych badań klinicznych OlympiA i OlympiAD, porównujących wnioskowaną technologię z samą obserwacją (OlympiA) lub chemioterapią jednoskładnikową (OlympiAD). Wykorzystano model analizy ekonomicznej Wnioskodawcy opracowany na podstawie indywidualnych danych pacjentów włączonych do ww. badań.

W przypadku porównania wnioskowanej technologii z talazoparybem w leczeniu pacjentów z subpopulacji zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi wykorzystano wyniki porównania pośredniego badań OlympiAD i EMBRACE.

W analizie uwzględniono również możliwość występowania zdarzeń niepożądanych. W przypadku wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego, które występowały w badaniu OlympiA z częstotliwością wynoszącą co najmniej 3% w którejś z grup oraz są uznane za związane ze stosowaniem olaparybu lub wiązały się z istotnym kosztem lub wpływem na jakość życia chorego (wzrost aminotransferaza alaninowej, niedokrwistość, biegunka, zmęczenie, mdłości, neutropenia, wymioty). W przypadku zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi uwzględniono poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego, które możliwe były do porównania między olaparybem a talazoparybem.

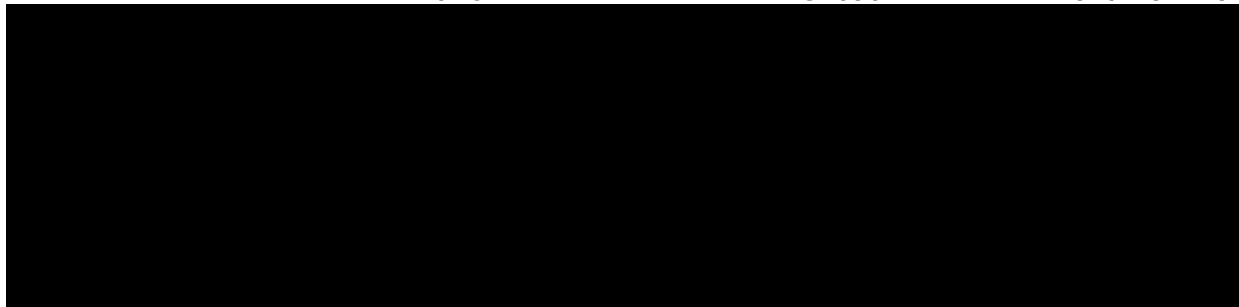
W analizie podstawowej uwzględniono dane dotyczące pełnej populacji badania OlympiA, pomimo tego, że istnieje przypuszczenie, że odsetek pacjentów HR+ w tym badaniu może być niższy niż w praktyce klinicznej (por. rozdział 2.3.). Ponieważ podgrupa pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi zbadania OlympiA stanowiła około 82% populacji ITT tego badania, liczby zdarzeń i obserwacji dotyczących pacjentów z HR+ nowotworem była niewystarczająca do wiarygodnej oceny prawdopodobieństw przejść między stanami. W analizie wrażliwości, w której prezentowane są wyniki dla subpopulacji wczesnego raka z HER2-/HR+ uwzględnione zostały dane dotyczące wszystkich uczestników badania (ITT) ponieważ:

- w analizie przeżycia całkowitego (w drugim punkcie zbierania danych) nie było możliwe wiarygodne oszacowanie przeżycia pacjentów z HER2-/HR+ przy użyciu standardowych metod (tj. dopasowanie modeli do podzbioru danych z badania) ze względu na ograniczoną liczbę zdarzeń przeżycia wolnego od choroby w tej podgrupie (n=25 dla olaparybu vs n=34 dla placebo) [80]. Stosunkowo mała liczba zdarzeń obserwowanych w tej grupie znacznie uniemożliwia zakres analizy statystycznej dla przeżycia bez choroby inwazyjnej i tym bardziej przeżycia po nawrocie, jako danych wejściowych do modelu;
- wyniki badania OlympiA nie dostarczyły danych statystycznych umożliwiających stwierdzenie różnego efektu leczenia olaparybem w zależności od podgrupy pacjentów z receptorami hormonalnymi (korzyści kliniczne ze stosowania olaparybu były obserwowane niezależnie od statusu receptorów hormonalnych) [80]. Podobne tendencje zaobserwowano w badaniach III fazy leczenia inhibitorami PARP na późniejszych liniach leczenia raka piersi, gdzie podobny dodatkowy efekt leczenia inhibitorami PARP (w tym olaparybem [81], [82]) w porównaniu z chemioterapią obserwowano w podgrupach potrójnie ujemnego raka piersi i HER2-/HR+ [98]. Nie ma również biologicznych ani klinicznych powodów, aby oczekiwać różnych poziomów skuteczności olaparybu u pacjentów, u których występuje HER2-/HR+ lub potrójnie ujemny rak piersi;
- obserwowane w grupie kontrolnej badania OlympiA wskaźniki przeżycia bez choroby inwazyjnej i przeżycia całkowitego w podgrupach HER2-/HR+ i potrójnie ujemnego raka piersi były podobne w całym okresie obserwacji badania (tabela poniżej).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.



Tabela 3. Porównanie iDFS i OS wśród pacjentów z HER2-/HR+ i TNBC z grupy placebo badania OlympiA (DCO2).

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

Szczegóły na temat wartości parametrów dotyczących skuteczności porównywanych interwencji przedstawiono w rozdziale 2.4. niniejszego opracowania.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

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

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

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

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

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

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

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

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów nie zostały dokładnie zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie raka piersi w Polsce w zależności od stanów klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie).

Z uwagi na bardzo zbliżone wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej w analizie podstawowej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające koszty z perspektywy płatnika publicznego. Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Zidentyfikowane kategorie kosztu różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy nie wpływały istotnie na wyniki analizy, o czym świadczą wyniki analizy wrażliwości (scenariusz „1SA 70” analizy dla wczesnego raka; brak zidentyfikowanych kosztów świadczeniobiorcy w przypadku analizy dla zaawansowanego raka).

3.3. HORYZONT CZASOWY

Wnioskowana technologia jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji/nawrotu choroby, zakończenia planowanego stosowania wśród chorych z wczesnym rakiem lub zgonu (szczegóły w rozdziale 2.2. i Analizie problemu decyzyjnego [40]).

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej porównywanych opcji leczenia wczesnego raka piersi. Tym samym, horyzont adekwatny do porównania olaparybu z obserwacją obejmuje okres manifestacji efektów klinicznych wnioskowanej technologii.

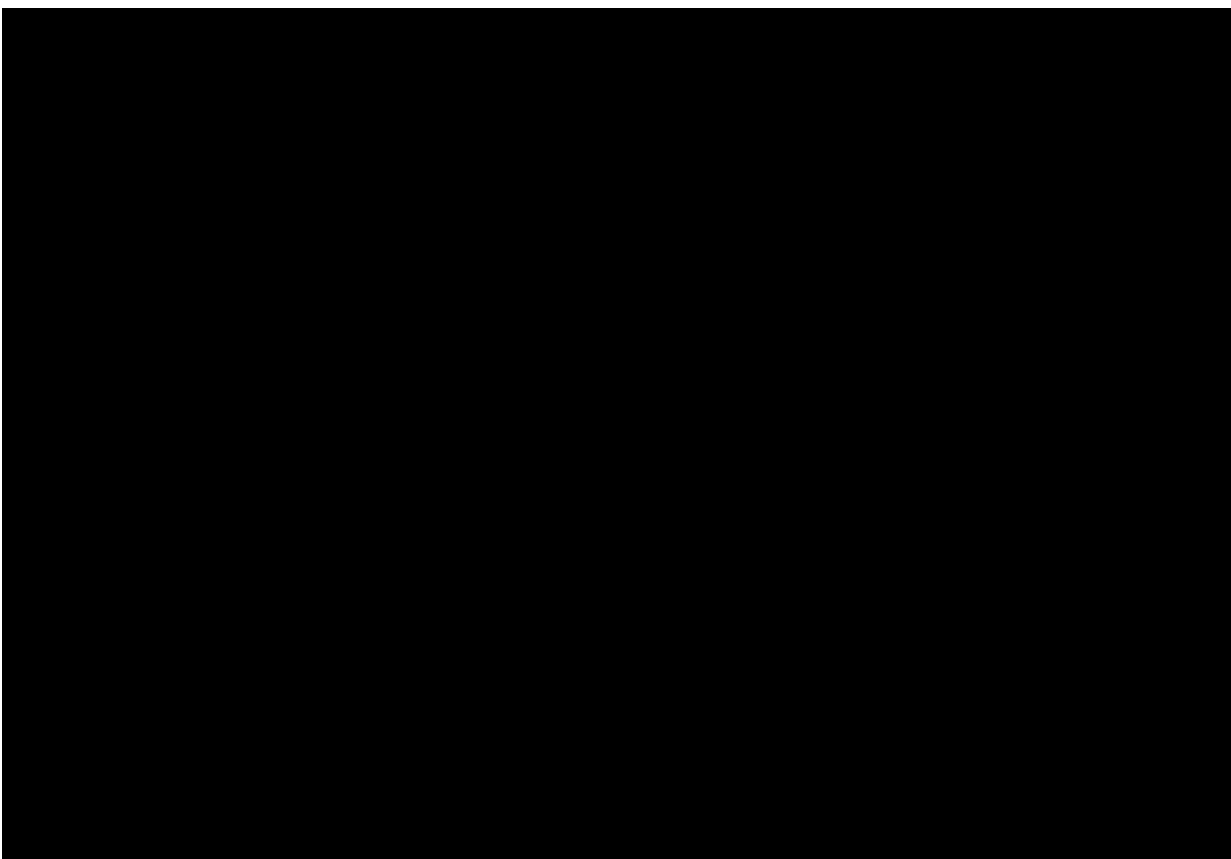
Dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii przekłada się na długoterminowe efekty kliniczne pod postacią przedłużenia przeżycia całkowitego i zwiększenia jakości życia, biorąc pod

uwagę bezprecedensowe przedłużenie przeżycia wolnego od nawrotu choroby pacjentów z wczesnym rakiem piersi (por. rozdział 2.4.).

Horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje oczekiwany czas życia pacjentów z wczesnym rakiem piersi; uwzględniono 57-letni horyzont czasowy wśród pacjentów z wczesnym rakiem (tj. maksymalnie do 100 roku życia kohorty). Jest to okres odpowiadający oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego horyzontu czasowego zdecydowana większość pacjentów umiera).

Co więcej, uwzględniony horyzont czasowy był krótszy niż oczekiwana długość życia osoby z populacji ogólnej Polski, będącej w wieku najmłodszego uczestnika badania klinicznego OlympiA (oczekiwana dalsza długość życia kobiety w wieku 22 lat [80] wynosi w Polsce 58,17 roku [46]). Aspekt ten zapewnia, że w zadanym horyzoncie czasowym żadna z grup wiekowych modelowanej kohorty pacjentów nie będzie żyła dłużej niż standardowa osoba z populacji generalnej Polski.

Brak przekroczenia przeżycia osób z populacji generalnej Polski w obrębie modelowania przedstawiono poniżej.



W ramach analizy wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy wynoszący od 30 do 60 lat w przypadku wczesnego raka piersi. Uznano, że uwzględnienie krótszego horyzontu czasowego niż horyzont dożywotni będzie związane z pominięciem znacznej części dodatkowego efektu klinicznego olaparybu w leczeniu raka piersi (tj. uwzględnienia pełnego kosztu tego leku, ale pominięcia przedłużenia przeżycia całkowitego wynikającego z jego stosowania, o czym świadczą dostępne dowody kliniczne – por. rozdział 2.4.).

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

W przypadku porównania wnioskowanej technologii z talazoparybem przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w okresie stosowania tych technologii lekowych. Wyniki Analizy klinicznej [41] świadczyły o braku istotnych różnic w skuteczności klinicznej i długości stosowania tych inhibitorów PARP; zaobserwowano jedynie niższą częstotliwość wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu olaparybu w miejsce talazoparybu, co świadczyłoby o lepszym profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w horyzoncie czasowym 3 lat. Jest to okres, w którym zdecydowana większość pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi zakończy stosowanie inhibitorów PARP w analizowanym wskazaniu (oceniając na podstawie krzywych czasu do dyskontynuacji leczenia z badania OlympiAD), a mając na uwadze potencjalną zmianę dawkowania talazoparybu zasadne jest uwzględnienie horyzontu czasowego obejmującego cały okres stosowania analizowanych leków u standardowego pacjenta. Nie uwzględniono kosztów i konsekwencji zdrowotnych dalszych linii leczenia, z uwagi na brak różnicy w ich występowaniu pomiędzy porównywanymi technologiami lekowymi.

W ramach analizy wrażliwości testowano zmianę długości horyzontu czasowego w okresie od 1 miesiąca do 5 lat.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i obserwacji wśród pacjentów z subpopulacji zaawansowanego raka. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje wydłużenie okresu bez pogorszenia choroby lub wznowy choroby i przeżycia całkowitego (por. rozdział 2.4.). Przedstawione efekty dotyczą zarówno zmiany jakości życia chorych, jak i przedłużenia życia chorych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY. Próg opłacalności ustalono na poziomie 175 926 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2018 – 2020) [30], [36].

Nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych (średnich) współczynników kosztów-użyteczności, (nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]), ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne OlympiA, wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem w przypadku pacjentów w subpopulacji wczesnego raka piersi. Co więcej, komparator dla wnioskowanej interwencji nie stanowi aktywnego leczenia (sama obserwacja). Na podstawie ww. aspektów uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30].

Zastosowana technika analityczna porównania wnioskowanej technologii z talazoparybem (analiza minimalizacji kosztów) nie wymaga kalkulacji średniego współczynnika kosztów-użyteczności w celu identyfikacji leku o najniższym współczynniku – przy takich samych efektach klinicznych (a więc również QALY), lek o najniższym koszcie będzie lekiem o najniższym współczynniku. Co więcej, zidentyfikowano wyłącznie jeden komparator w leczeniu raka zaawansowanego lub przerzutowego.

Niemniej jednak dla porównania olaparybu z talazoparybem przedstawiono kalkulacje, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

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



W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach części zasadniczej raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości oraz diagramy tornado – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego

opracowania, w arkuszach „SA_CUA”, „SA_CUA_plot”, „CMA Results”, „SA_CMA_plot” i „PSA” modelu analizy ekonomicznej oraz w Aneksie).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji; dotyczy tylko analizy dla wczesnego raka piersi) przedstawiono z uwzględnieniem:

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

Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji.

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Przeprowadzono modelowanie kosztów, wyników użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie trwania życia pacjenta z danej subpopulacji – uwzględniono obserwację pacjentów od włączenia do analizy (rozpoczęcia leczenia olaparybem w grupie badanej) do zgonu (lub zakończenia horyzontu czasowego analizy w przypadku krótszych horyzontów czasowych).

Subpopulacja wczesnego raka piersi

W przypadku pacjentów z subpopulacji z wczesnym rakiem piersi przeprowadzono modelowanie oparte na 5-stanowym modelu Markowa, uwzględniającym zmienne w czasie prawdopodobieństwa przejść między stanami (ten aspekt osiągnięto poprzez wprowadzenie stanów tunelowych uwzględniających pacjentów w danym momencie od wystąpienia zdarzenia).

W analizie uwzględniono model Markowa w miejsce innych typów modeli, w tym najbardziej powszechnego modelowania opartego na analizie funkcji przeżycia, ponieważ:

- inne typy modeli zależą w dużym stopniu od wiarygodności ekstrapolacji przeżycia całkowitego, a w badaniu OlympiA pomimo długiego okresu obserwacji (mediana 3,5 roku) [REDACTED]
- w przypadku dużej rozbieżności w dojrzałości danych pomiędzy ekstrapolowanymi funkcjami przeżycia (np. przeżycie bez choroby inwazyjnej vs przeżycie całkowite), występuje wysokie ryzyko niezgodności wyników prognoz (np. przeżycie całkowite niższe od przeżycia bez choroby)

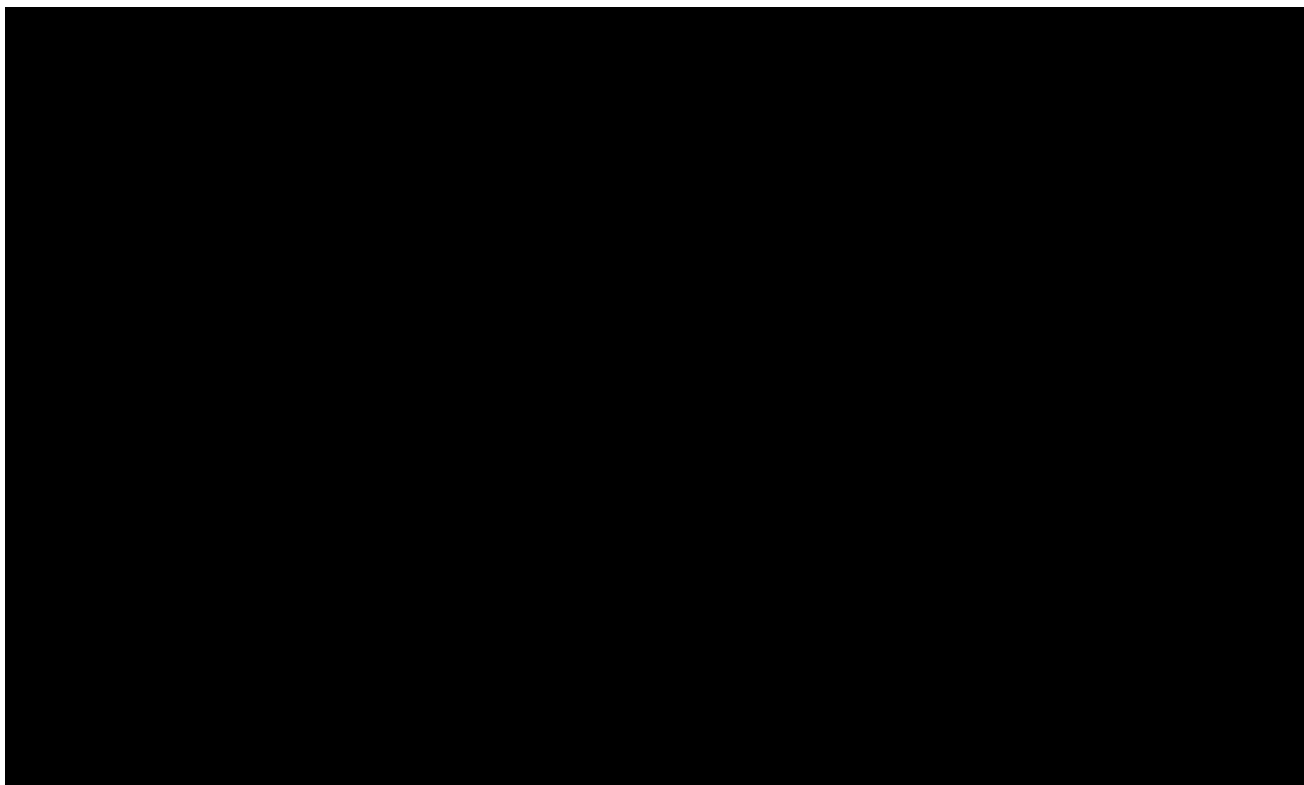
inwazyjnej); ma to szczególne znaczenie w sytuacji zwiększenia liczby stanów klinicznych, które jest wymagane przy wczesnym raku piersi ze względu na typ nawrotu i moment jego wystąpienia, mogący wpływać na wyniki zdrowotne i sposób leczenia pacjentów;

- model Markowa pozwala w bardziej przejrzysty sposób dostosować moment wystąpienia kosztów kolejnych linii, w tym również kosztów ponoszonych praktycznie wyłącznie zaraz po diagnozie nawrotu lub progresji nowotworu. W innych typach modeli ekonomicznych identyfikacja momentu wystąpienia modelowanych zdarzeń jest utrudniona i często związana z ograniczeniami wynikającymi z ekstrapolacji funkcji przeżycia.

Uwzględniono następujące stany kliniczne:

- „iDFS” – przeżycie wolne od choroby inwazyjnej: stan, w którym pacjenci są wolni od nawrotu choroby (choroba z przerzutami lub bez przerzutów) po wcześniejszym zakończeniu leczenia miejscowego i chemioterapii uzupełniającej lub neoadiuwantowej;
- „Non-metastatic BC” – rak piersi bez przerzutów: stan, w którym pacjenci doświadczyli miejscowego lub regionalnego nawrotu ipsilateralnego lub mają kontralateralny inwazyjny rak piersi. Zakłada się, że pacjenci poddawani są dalszym zabiegom chirurgicznym, radioterapii i/lub terapii lekowej w celu leczenia nawrotu choroby;
- „early onset mBC” – rak piersi z wczesnymi przerzutami: stan, w którym u pacjentów wystąpił odległy nawrót w ciągu pierwszych 2 lat po zakończeniu leczenia miejscowego (tj. nawrót w ciągu pierwszych 2 lat horyzontu czasowego). Zgodnie z definicją przeżycia bez choroby odległej w badaniu OlympiA, nawrót odległy obejmował nowe pierwotne nieinwazyjne nowotwory złośliwe, jak również raki piersi z przerzutami. Ponieważ rak piersi z przerzutami jest uważany za nieuleczalnego, zakłada się, że wszyscy pacjenci, którzy wejdą w ten stan, otrzymają chirurgię paliatywną, radioterapię i/lub farmakoterapię;
- „late onset mBC” – rak piersi z późnymi przerzutami: stan, w którym u pacjentów wystąpił nawrót odległy po pierwszych 2 latach od zakończenia leczenia miejscowego (tj. nawrót po pierwszych 2 latach horyzontu czasowego). Przyjęto, że pacjenci, którzy wchodzą w ten stan otrzymują chirurgię paliatywną, radioterapię i/lub farmakoterapię;
- „Death” – stan absorpcyjny uwzględniający pacjentów zmarłych ze wszystkich przyczyn.

Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Klasyfikacja nawrotów bez przerzutów i z przerzutami były zgodne z definicjami punktów końcowych iDFS - przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (pierwotny) i DDFS - przeżycie wolne od choroby odległej (wtórny) badania OlympiA [80]. Te punkty końcowe oparto na standaryzowanych definicjach przeżycia wolnego od choroby i odległych nawrotów. Uważa się, że zdarzenia prowadzące do stanów bez przerzutów i z przerzutami wiążą się z dodatkowymi kosztami leczenia i opieki medycznej oraz mogą istotnie wpływać na jakość życia oraz dalszą długość życia pacjenta. Jest to zgodne z podejściami przyjętymi w poprzednich analizach ekonomicznych dotyczących wczesnego raka piersi (np. HER2-dodatni [132]-[134]).

Modelowano w sumie 7 przejść między stanami (TP1 do TP7 na rysunku powyżej).

Wszyscy pacjenci wchodzili do modelu w stanie zdrowia „iDFS” po zakończeniu leczenia miejscowego i chemioterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej. W grupie badanej pacjenci rozpoczynali roczne leczenie olaparybem. Po przerwaniu lub zakończeniu leczenia pacjenci, u których nie wystąpił nawrót byli dalej obserwowani pod kątem nawrotu. W grupie kontrolnej pacjenci poddawani byli obserwacji pod kątem nawrotu.

W obydwu grupach pacjenci z chorobą HER2-/HR+ mogli otrzymywać uzupełniającą terapię hormonalną przez ustalony czas trwania (5 lat). Terapia hormonalna mogła być stosowana obok porównywanych interwencji (leczenie olaparybem lub sama obserwacja).

Ze stanu „iDFS” pacjenci mogli doświadczyć jednego z trzech zdarzeń:

- przejścia TP1, tj. wznowy lokalnej, regionalnej lub kontralateralnego raka piersi i wejście w stan raka piersi bez przerzutów (stan „Non-metastatic BC”);
- przejścia TP2, tj. nawrotu odległego lub drugiego pierwotnego nieinwazyjnego nowotworu piersi i przejście do stanów chorobowych z przerzutowym rakiem piersi (stanu „early onset mBC” lub „late onset mBC”);
- przejścia TP3, tj. zgonu z jakiegokolwiek przyczyny przed nawrotem choroby.

Wszystkie ww. zdarzenia uwzględnione były w pierwszorzędnym punkcie końcowym „iDFS” – przeżycie wolne od choroby inwazyjnej badania OlympiA. Zarówno nawroty, jak i zgon były modelowane jako nieodwracalne procesy (pacjent nie mógł powrócić do stanu „iDFS”).

Pacjenci, u których w trakcie pierwszych 2 lat horyzontu czasowego rozwinął się przerzutowy rak piersi, wchodzili do stanu „early onset mBC”, a ci, u których przerzutowy rak piersi rozwinął się później – do stanu „late onset mBC”. Pacjenci mogli wejść do tych stanów ze stanu „iDFS” lub stanu „Non-metastatic BC”. Ze stanów uwzględniających pacjentów z przerzutowym rakiem piersi możliwe było przejście wyłącznie do stanu „Zgon” (przejścia TP6 i TP7). W analizie przyjęto, że ryzyko zgonu pacjentów z rakiem przerzutowym różni się w zależności od czasu wystąpienia nawrotu, zdefiniowanego jako „wczesny” (przejście TP6) i „późny” (przejście TP7). Miało to na celu odzwierciedlenie faktu, że pacjenci z wczesnym nawrotem mają bardziej agresywną chorobę, która jest mniej podatna na późniejsze leczenie niż pacjenci, którzy doświadczają późnego nawrotu i potencjalnie ich choroba rozwija się wolniej. Jest to zgodne z podejściem przyjętym w poprzednich modelach ekonomicznych w HER2-dodatnim raku piersi [132], [134] i odzwierciedla dostępne dowody naukowe dla raka HER2-ujemnego [88], [89], [94] (tabela poniżej).

Tabela 4. Wpływ czasu wystąpienia nawrotu na dalsze wyniki zdrowotne pacjentów z rakiem piersi.

Badanie	Populacja	Definicja	Wpływ
McKenzie i wsp. [88]	Młode kobiety (w wieku < 40 lat) z początkowo zlokalizowaną chorobą ze 127 szpitali w Wielkiej Brytanii	Czas nawrotu: <24 miesiące 24-60 miesięcy 60 miesięcy plus	2-letnie przeżycie po nawrocie <24 miesiące: 25% 24-60 miesięcy: 43% 60+ miesięcy: 49%
Lobbezoo i wsp. [89]	Pacjentki ze zdiagnozowanym rakiem piersi z przerzutami z 8 szpitali w Holandii	Interwał wolny od przerzutów: <2 lata >2 lata	Mediana przeżycia od nawrotu <2 lata: 9,1 miesiąca >2 lata: 27,9 miesiące
Dawood i wsp. [94]	Grupa pacjentek, u których w latach 1992-2007 zdiagnozowano raka <i>de novo</i> stopnia IV lub nawrotowego raka piersi w Teksasie	Okres wolny od choroby: <6 miesięcy 6-24 miesięcy 2-5 lat 5 lat plus	Mediana przeżycia od nawrotu <6 miesięcy: 17,4 miesiące 6-24 miesiące: 17,3 miesiące 2-5 lat: 30,4 miesiąca 5 lat plus: 47,4 miesiąca

W modelu uwzględniono jednomiesięczny cykl, co odpowiada 30,4 dniom (365,25 dni podzielone przez 12 miesięcy). Ta długość cyklu jest zgodna z zalecaną częstotliwością monitorowania pod kątem toksyczności hematologicznej w ciągu leczenia olaparybem, oczekiwanym najkrótszym okresem między wizytami kontrolnymi i jest zgodna z długościami cykli stosowanymi w innych modelach [132]-[134].

Korekta połowy cyklu została uwzględniona w ramach podejścia opartego na tablicy trwania życia. Korekta ta była wykorzystywana do obliczania większości wyników zdrowotnych i kosztów w modelu z wyjątkiem: kosztów (np. kolejne linie leczenia i koszt opieki końca życia) i efektów jednorazowych (np. zdarzenia niepożądane) oraz koszty stosowania olaparybu (koszty leczenia olaparybem były modelowane na podstawie odsetka pacjentów bez nawrotu na początku każdego miesiąca w celu uchwycenia kosztu niewykorzystanych tabletek u pacjentów, którzy przerywają leczenie przed wykorzystaniem wszystkich wydanych tabletek olaparybu).

Podstawowym źródłem danych modelu dla wczesnego raka piersi było badanie rejestracyjne OlympiA [80]. Wyniki badania OlympiA są uważane za reprezentatywne dla wyników leczenia olaparybem w praktyce klinicznej. Analizę statystyczną danych z badania OlympiA przeprowadzono w punkcie DCO2 – drugim punkcie zbierania danych (12 lipca 2021 roku).

Oprócz danych z badania OlympiA, model wykorzystywał dane z badań zewnętrznych dotyczących przerzutowego raka piersi (wśród pacjentów z późnym nawrotem) w celu uzyskania informacji na temat dalszego przeżycia pacjentów z nawrotem odległym. Wykorzystano dane z:

- badania III fazy OlympiAD (olaparyb vs chemioterapia) [81], [82];
- badania III fazy IMpassion130 z atezolizumabem w przerzutowym potrójnie ujemnym raku piersi [95];
- badania z praktyki klinicznej dotyczącego leczenia inhibitorami CDK 4/6 [96].

W celu potwierdzenia wiarygodności wyników modelu, uwzględniono dane z tablic trwania życia [46] w celu ograniczenia oszacowanego ryzyka zgonu do poziomu nie niższego od ryzyka osób z populacji generalnej Polski. Dane dotyczące ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski były również wykorzystywane do oceny ryzyka zgonu ze stanu „iDFS”. Ryzyko zgonu z tego stanu było korygowane o zwiększoną śmiertelność osób związaną z obecnością mutacji *BRCA* [97].

Nie było możliwości oceny ryzyka zgonu ze stanu „iDFS” na podstawie danych z badania OlympiA ze względu na niską liczbę zdarzeń w okresie badania (n=2 dla olaparybu i n=0 dla placebo).

Pomimo tego, że dane dotyczące ryzyka zgonu uczestników badania OlympiA były wykorzystywane do oceny prawdopodobieństwa zgonu ze stanów „Non-metastatic BC” i „Early onset mBC”, drugorzędowy punkt końcowy (przeżycia całkowite) nie był wykorzystywany jako dana wejściowa modelu. Ten punkt końcowy został natomiast wykorzystany do walidacji prognoz modelu i potwierdzenia, że model dokładnie prognozuje czas od randomizacji do zgonu wśród uczestników badania OlympiA.

Mając na uwadze niezależną ocenę prawdopodobieństw przejść z danego stanu, w modelu uwzględniono korektę zapewniającą, że suma prawdopodobieństw wyjścia z danego stanu nie przekroczy 100%:

$$TP(t, \mu, i) = \frac{\lambda_i(t)}{\sum_{k=1 \text{ to } n} \lambda_i(t)} \times (1 - e^{-\sum_{k=1 \text{ to } n} \lambda_i(t)})$$

Gdzie: 't' to czas od wejścia do stanu, 'μ' to miesięczny okres cyklu, 'λ_i(t)' to współczynnik hazardu dla zdarzenia 'i' a 'n' to całkowita liczba zdarzeń wyjścia z każdego stanu (n=3 dla iDFS [TP1, TP2, TP3], n=2 dla raka piersi bez przerzutów [TP4 i TP5] oraz n=1 dla raka piersi o wczesnym i późnym początku z przerzutami [TP6 i TP7]). Współczynniki hazardu dla zdarzenia to chwilowe (miesięczne) wskaźniki wystąpienia danego zdarzenia w danym okresie, ocenione na podstawie parametrycznych modeli przeżycia dopasowanych (różnica między wartościami skumulowanego hazardu wystąpienia danego zdarzenia w kolejnych cyklach).

Przejścia TP1 i TP2 (ze stanu „iDFS” do odległego lub nieodległego nawrotu) zostały wymodelowane przy założeniu stałego w czasie udziału obydwu zdarzeń. Dokonano tego poprzez dopasowanie parametrycznych modeli przeżycia do pierwszorzędowego punktu końcowego badania OlympiA (iDFS – przeżycie bez choroby inwazyjnej), który jest złożonym punktem końcowym, teoretycznie uwzględniającym: nawroty nieodległe (TP1), nawroty odległe (TP2) i zgony przed nawrotem (TP3). Ze względu na niską liczbę zgonów przed nawrotem (dwa w całej populacji badania), zdarzenia te przypisano nawrotom odległym (TP2). Tym samym wskaźnik wystąpienia zdarzeń, określony na podstawie przeżycia bez choroby inwazyjnej, uwzględniał wyłącznie nawroty (TP1 i TP2 ze stałym udziałem poszczególnych składowych).

Podsumowanie modelowanych przejść między stanami modelu dla raka wczesnego przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Podsumowanie informacji na temat przejść między stanami modelu dla wczesnego raka

	Przejście	Źródło danych	Różnica między olaparybem a placebo?	Uwagi	Liczba obserwacji	Liczba zdarzeń
TP1, TP2	Nawrót choroby	OlympiA, DCO2	Tak	Czas od randomizacji do odległego nawrotu, nieodległego nawrotu lub zgonu (pierwszorzędowy punkt końcowy iDFS). Prawdopodobieństwo przejścia dla TP1 i TP2 szacowano dzieląc ryzyko iDFS na odległe lub nieodległe nawroty.		
TP3	Zgon przed nawrotem	[46], [97]	Nie	Ryzyko zgonu bez nawrotu jest modelowane przy użyciu danych dotyczących śmiertelności z wszystkich przyczyn osób z populacji generalnej Polski		
TP4	Nieodległy nawrót do choroby metastatycznej	OlympiA, DCO2	Nie	Czas od nawrotu choroby bez przerzutów do nawrotu choroby z przerzutami. Pacjenci, którzy zmarli przed rozpoznaniem przerzutów, zostali oceniani w czasie zdarzenia.		
TP5	Nieodległy nawrót do zgonu	OlympiA, DCO2	Nie	Czas od nawrotu choroby bez przerzutów do zgonu. Pacjenci, u których wystąpił nawrót przerzutów, zostali oceniani w czasie zdarzenia.		
TP6	Wczesny nawrót odległy do zgonu	OlympiA, DCO2	Tak	Czas od nawrotu odległego do zgonu.		
TP7	Późny nawrót odległy do zgonu	OlympiAD i [96]	Nie	Czas od leczenia pierwszej linii do zgonu u chorych na raka piersi z przerzutami [dane zewnętrzne]		

Subpopulacja zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi

W przypadku porównania wnioskowanej technologii z talazoparybem nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem ocenę: odsetka pacjentów kontynuujących leczenie inhibitorem PARP w danym miesiącu, liczby zużytych jednostek porównywanych technologii oraz kosztu leczenia i realizacji programu lekowego.

Do oceny odsetka pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych miesiącach wykorzystano dane kliniczne z badania OlympiAD. Czas do dyskontynuacji leczenia z tego badania (TTD) był modelowany na podstawie danych z września 2017 roku, które cechowały się dojrzałością wynoszącą [REDACTED] (olaparyb) w grupie olaparybu.

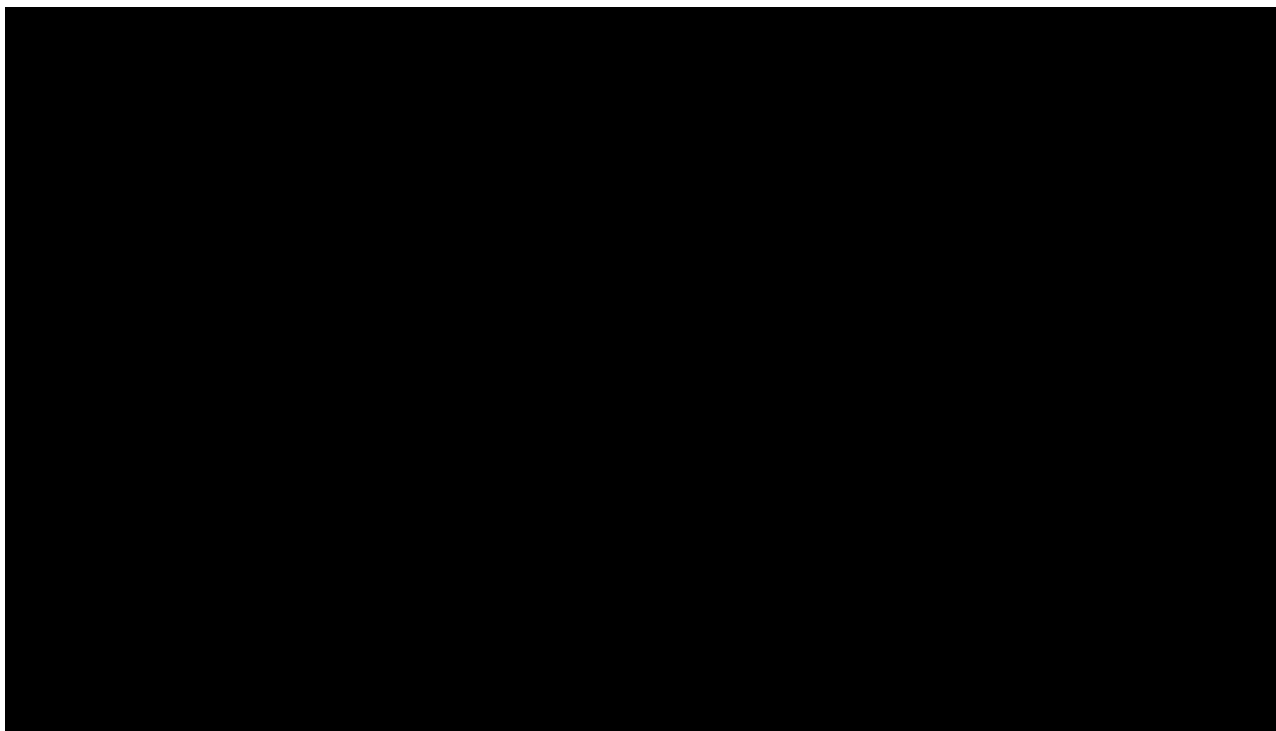
3.5.1. DAWKOWANIE I DŁUGOŚĆ STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

W analizie uwzględniono dane dotyczące czasu do dyskontynuacji leczenia pochodzące z badań klinicznych w celu określenia średniej długości stosowania olaparybu w grupie badanej. Aspekt ten zapewnia korelację między zużyciem leku i efektami jego zastosowania – umożliwia odzwierciedlenie zużycia wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych, uwzględniając również pacjentów, którzy wcześniej przerywali leczenie z powodu nieakceptowanych zdarzeń niepożądanych występujących przed progresją. Niemniej jednak, w badaniu OlympiAD część pacjentów stosowała olaparyb po progresji radiologicznej (występowało przesunięcie momentu zakończenia leczenia oraz diagnozy progresji), co może nieznacznie zawyżać prognozowane zużycie olaparybu we wnioskowanym wskazaniu. W badaniu OlympiA stosowanie olaparybu po nawrocie choroby nie było powszechne i z tej przyczyny ekstrapolacja czasu do dyskontynuacji leczenia dla wszystkich pacjentów wiązała się z wyższą wiarygodnością.

3.5.1.1. WCZESNY RAK PIERSI

Mając na uwadze brak aktywnego komparatora, w grupie kontrolnej modelu dla wczesnego raka piersi nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z leczeniem – uwzględniono samą obserwację, połączoną ze standardowym leczeniem, które również występowało w grupie wnioskowanej technologii (por. rozdział 2.2.). Zarówno przy leczeniu olaparybem, jak i w grupie obserwacji, wśród pacjentów z HR+ rakiem piersi w stanie „iDFS” uwzględniono terapię hormonalną do 5 lat od punktu początkowego.

W grupie badanej ocena długości stosowania olaparybu została przeprowadzona na podstawie analizy czasu do dyskontynuacji leczenia z badania OlympiA. Dla czasu do dyskontynuacji leczenia wykorzystano dane Kaplan-Meier.



Dane dotyczące czasu do dyskontynuacji leczenia odzwierciedlały oczekiwany czas trwania leczenia olaparybem i obejmowały wpływ nawrotu choroby i zdarzeń niepożądanych.

W badaniu OlympiA większość pacjentów ukończyła roczne leczenie olaparybem (mediana czasu od pierwszej do ostatniej dawki wynosiła [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Mając powyższe na uwadze w opracowaniu uwzględniono stosowanie olaparybu przez planowany okres wynoszący 12 miesięcy (tj. od początku cyklu 0. do zakończenia 11. cyklu).

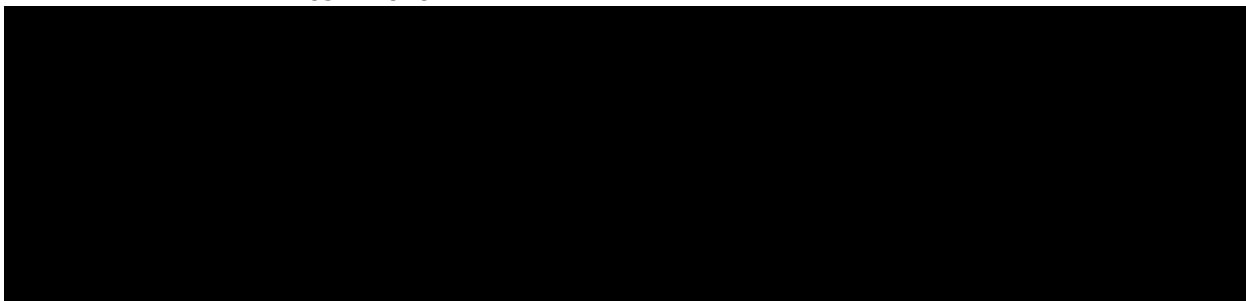
3.5.1.2. ZAAWANSOWANY LUB PRZERZUTOWY RAK PIERSI

W analizie czas do dyskontynuacji leczenia został uwzględniony przy ocenie długości stosowania wnioskowanej technologii.

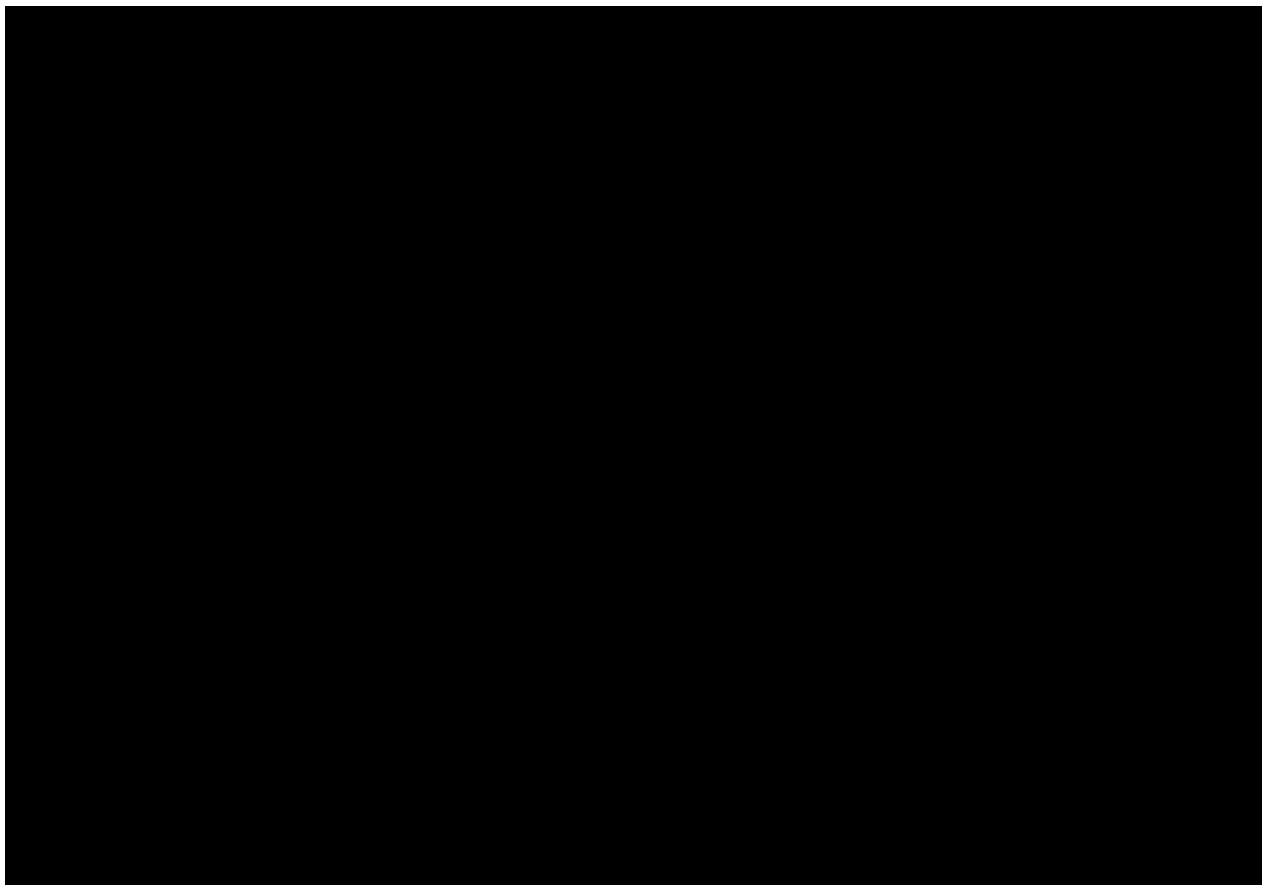
Przy ocenie czasu do dyskontynuacji leczenia uwzględniono informacje na temat pacjentów otrzymujących leczenie, do którego zostali zrandomizowani (populacja badania do oceny bezpieczeństwa; 6 pacjentów z grupy kontrolnej odrzucono ze względu na brak otrzymania chemioterapii).

Informacje na temat czasu do dyskontynuacji leczenia z badania OlympiAD, uwzględnionych w modelowaniu, przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Dane odnośnie czasu do dyskontynuacji leczenia na podstawie wyników badania OlympiAD (dane dostarczone z modelem oryginalnym).



Ocena proporcjonalności hazardów została przedstawiona poniżej.



[Redacted content]

[Redacted content]

Tabela 7. Statystyki dopasowania modeli czasu do dyskontynuacji leczenia z badania OlympiAD.

[Redacted table content]

[Redacted content]

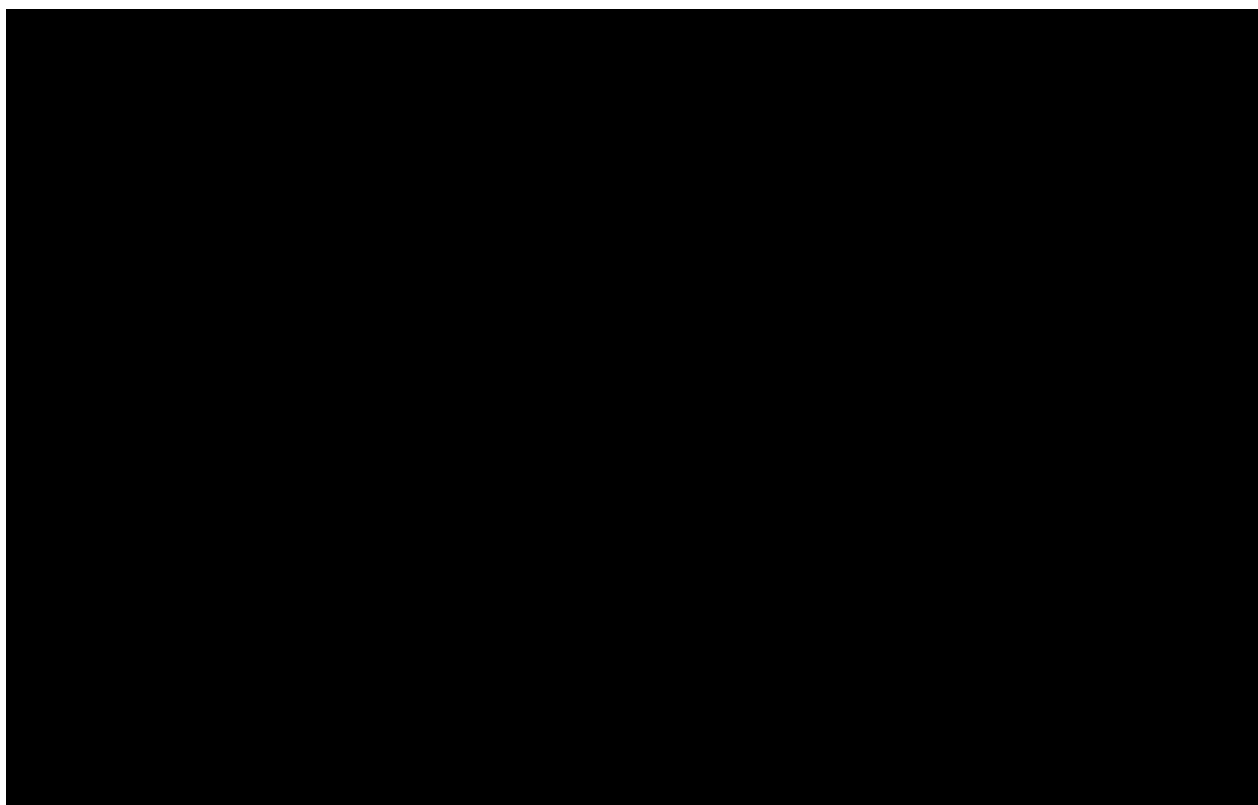


Tabela 8. Rozpatrywane modele czasu do dyskontynuacji leczenia dla danych z badania OlympiAD.

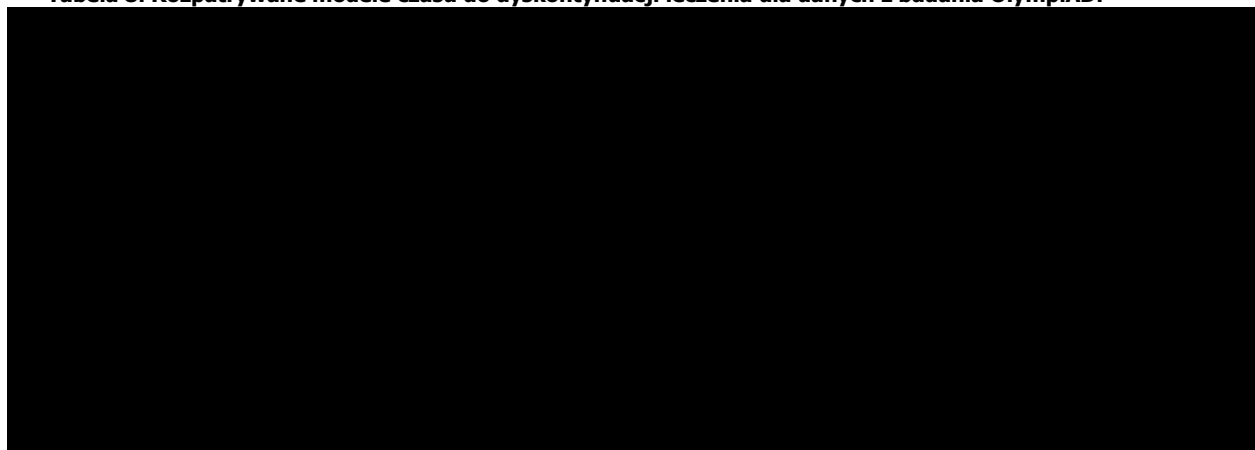


Tabela 9. Parametry modeli czasu do dyskontynuacji leczenia z badania OlympiAD.



Mając na uwadze wyniki porównania pośredniego skuteczności klinicznej olaparybu i talazoparybu (taka sama skuteczność i takie same ryzyko przerwania leczenia z przyczyny wystąpienia zdarzeń niepożądanych [41]) określoną na podstawie ww. informacji krzywą czasu do dyskontynuacji leczenia olaparybem przypisano również do grupy talazoparybu.

3.5.2. KOLEJNE LINIE LECZENIA

3.5.2.1. WCZESNY RAK PIERSI

W analizie dla wczesnego raka piersi przyjęto, że pacjenci po wznowie raka (odległej lub nieodległej) otrzymają dodatkowe leczenie obejmujące: interwencję chirurgiczną, radioterapię i farmakoterapię. Udział poszczególnych opcji leczenia zależał będzie od stanu zdrowia (wznowa: odległa vs nieodległa), wcześniejszego leczenia (olaparyb vs obserwacja) oraz statusu receptorów hormonalnych (HER2-/HR+ vs potrójnie ujemny rak piersi).

Odsetek pacjentów poddawanych resekcji, radioterapii i farmakoterapii kolejnych linii określono na podstawie danych z badania OlympiA oraz danych brytyjskich z modelu oryginalnego.

W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie kolejne linie leczenia refundowane w warunkach polskich (odrzucono erybulinę i atezolizumab).

Na uwagę zasługuje fakt, że od listopada 2022 roku wśród pacjentów po wznowie raka dostępne są dwie kosztowne opcje terapeutyczne: sacytuzumab gowitekanu i talazoparyb. Opcje te możliwe byłyby do wykorzystania wśród pacjentów z grupy komparatora po wznowie nowotworu. Ich uwzględnienie mogłoby zmieniać wyniki analizy ekonomicznej (zwiększało koszty po wznowie choroby). Niemniej jednak z uwagi na brak możliwości oszacowania zakresu wykorzystania tych leków w Polsce oraz ich potencjalnego wpływu na efekty zdrowotne, w niniejszej analizie zostały one pominięte.

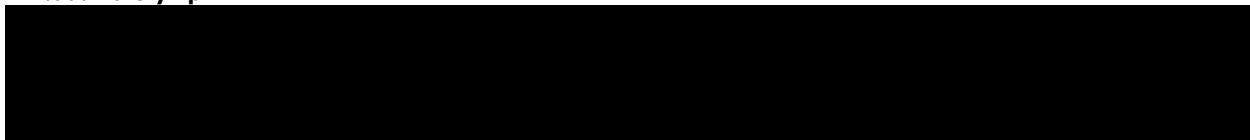
Założenie to ma charakter konserwatywny, gdyż spodziewane jest wykorzystanie ww. opcji terapeutycznych przede wszystkim w grupie komparatora (obserwacja), cechującego się istotnie wyższym ryzykiem wznowy raka.

Koszty kolejnych linii leczenia modelowano jako jednorazowe z uwzględnieniem standardowego dawkowania leków oraz średniej długości leczenia. W przypadku wznowy nieodległej uwzględniono tylko jedną linię leczenia, podczas gdy po wznowie odległej możliwe było uwzględnienie kilku linii leczenia.

Wznowa nieodległa

Odsetek wykorzystania radioterapii i zabiegu chirurgicznego po wznowie przedstawiono poniżej.

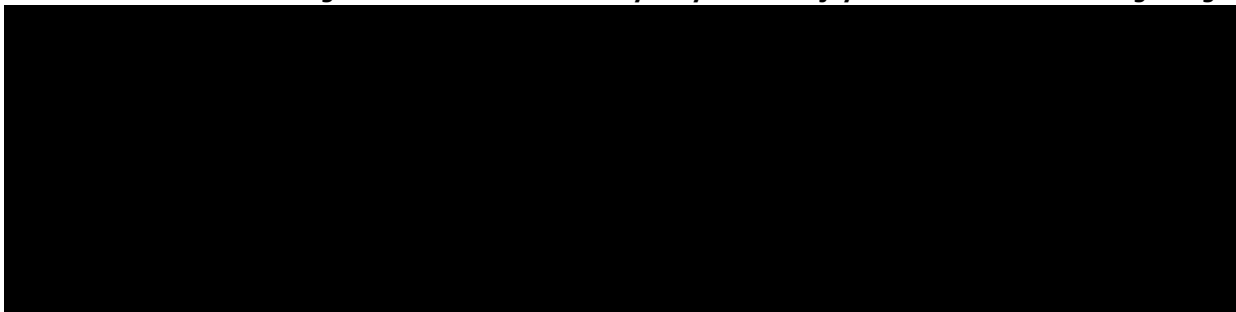
Tabela 10. Wznowa nieodległa: odsetek wykorzystania radioterapii i zabiegów chirurgicznych na podstawie badania OlympiA.



Odsetek wykorzystania opcji leczenia farmakologicznego określono na podstawie danych z badania OlympiA.

Wykorzystane informacje przedstawiono poniżej.

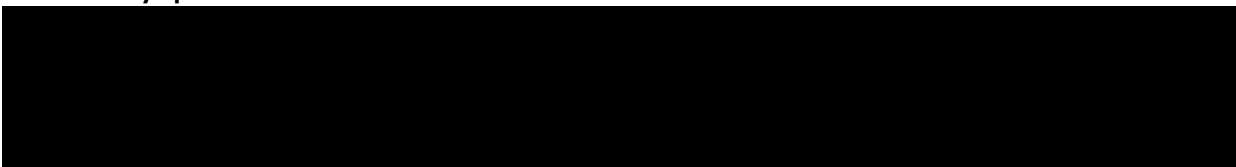
Tabela 11. Wznowa nieodległa: dawkowanie i odsetek wykorzystania kolejnych linii leczenia farmakologicznego.



Wczesna wznowa odległa

Odsetek wykorzystania radioterapii i zabiegu chirurgicznego po wznowie przedstawiono poniżej.

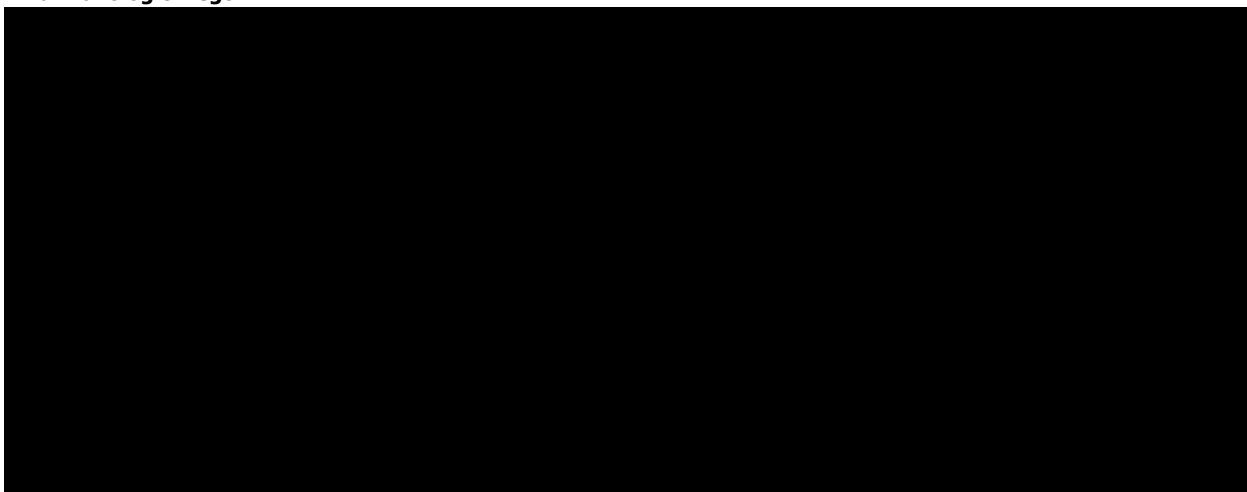
Tabela 12. Wznowa odległa, wczesna: odsetek wykorzystania radioterapii i zabiegów chirurgicznych na podstawie badania OlympiA.




Odsetek wykorzystania opcji leczenia farmakologicznego określono na podstawie danych z badania OlympiA (1 linia leczenia wznowy odległej) oraz danych z modelu oryginalnego (kolejne linie).

Wykorzystane informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Wznowa odległa, wczesna: dawkowanie i odsetek wykorzystania kolejnych linii leczenia farmakologicznego.



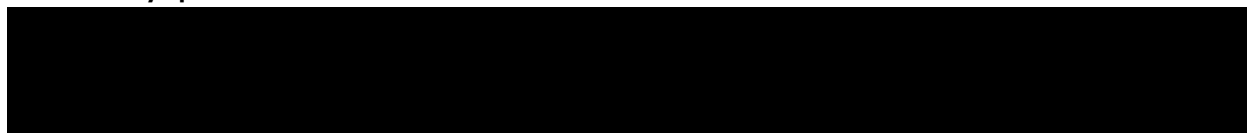
Dodatkowo uwzględniono, że część pacjentów nie będzie leczonych więcej niż jedną linią leczenia farmakologicznego. 




Późna wznowa odległa

Odsetek wykorzystania radioterapii i zabiegów chirurgicznych po wznowie przedstawiono poniżej.

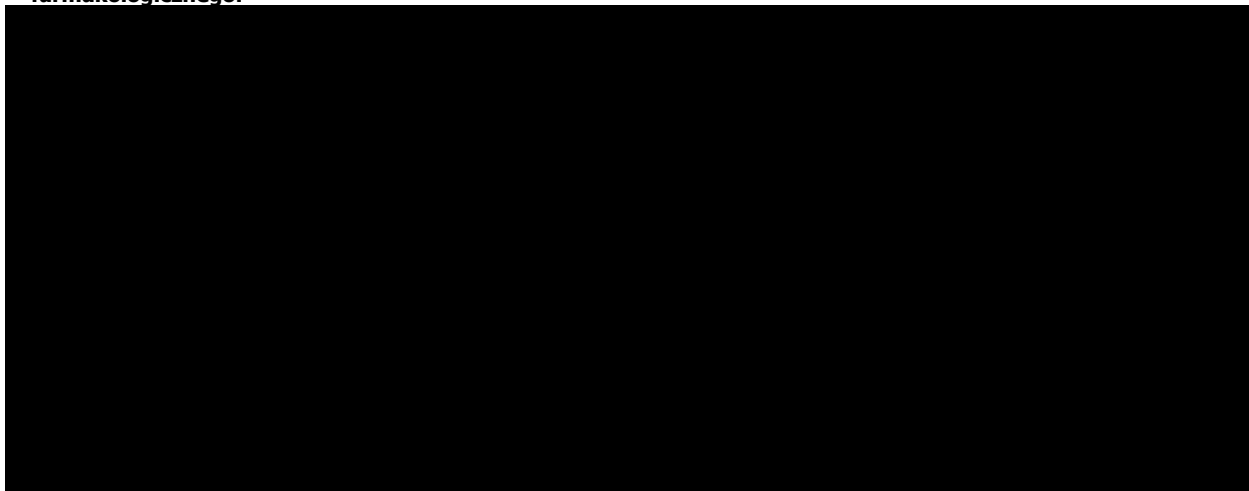
Tabela 14. Wznowa odległa, późna: odsetek wykorzystania radioterapii i zabiegów chirurgicznych na podstawie badania OlympiA.



Odsetek wykorzystania opcji leczenia farmakologicznego określono na podstawie danych z badania OlympiA (1 linia leczenia wznowy odległej) oraz danych z modelu oryginalnego (kolejne linie).

Wykorzystane informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 15. Wznowa odległa, późna: dawkowanie i odsetek wykorzystania kolejnych linii leczenia farmakologicznego.



Dodatkowo uwzględniono, że część pacjentów nie będzie leczonych więcej niż jedną linią leczenia farmakologicznego. Na podstawie danych z badania OlympiA ustalono, że dwie lub więcej linii leczenia dotyczą około [redacted] pacjentów ze wczesną wznową odległą. Średnia liczba kolejnych (po 1.) linii leczenia wyniosła [redacted].

3.5.2.2. ZAAWANSOWANY LUB PRZERZUTOWY RAK PIERSI

W analizie dla zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi nie uwzględniono kosztów i konsekwencji zdrowotnych dalszych linii leczenia, z uwagi na brak różnicy w ich występowaniu pomiędzy porównywanymi technologiami lekowymi (koszty i efekty kolejnych linii leczenia, tj. po zakończeniu stosowania olaparybu lub talazoparybu będą takie same w obydwu grupach).

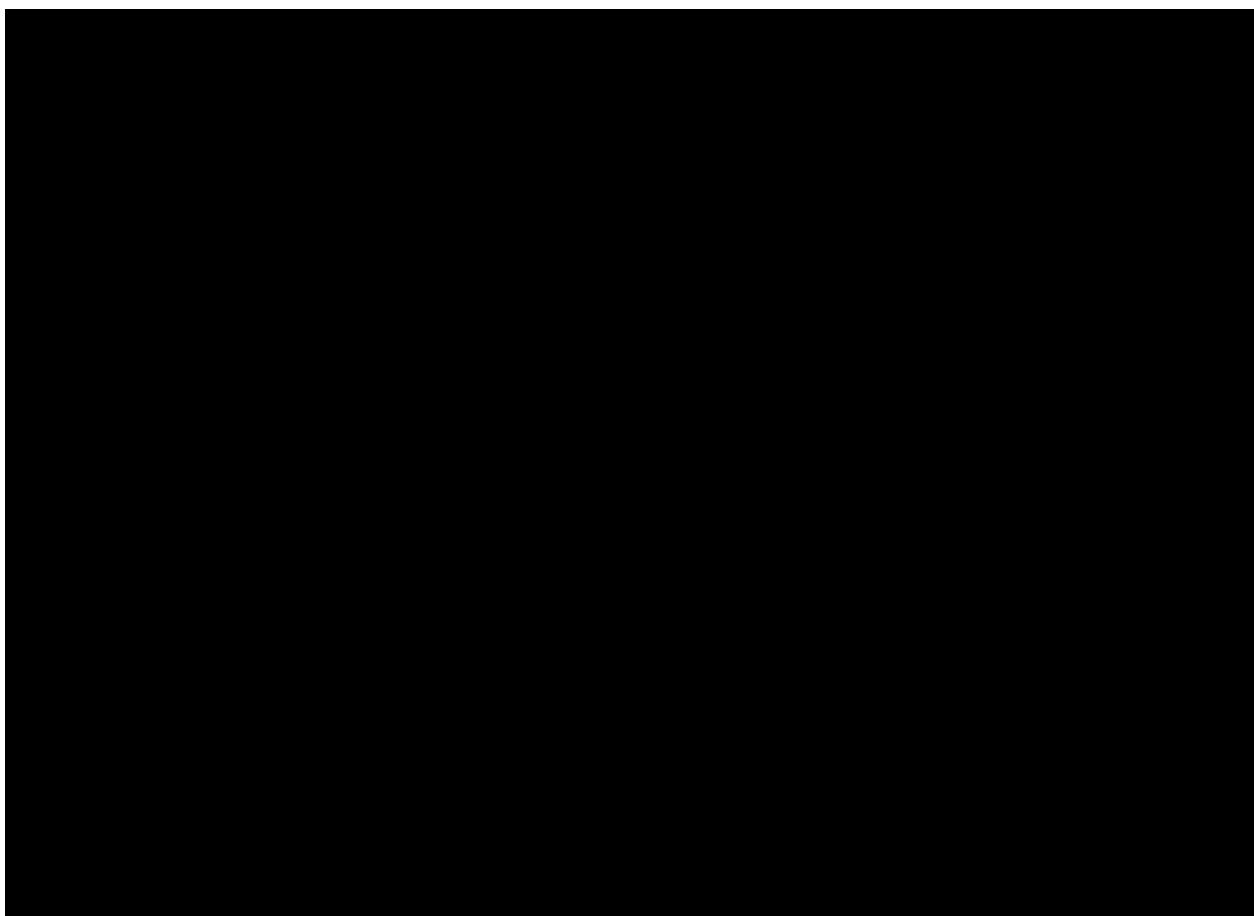
3.5.3. RYZYKO ZGONU

3.5.3.1. WCZESNY RAK PIERSI

Prawdopodobieństwo zgonu ze stanu „iDFS” (TP3)

Prawdopodobieństwo zgonu wśród pacjentów w stanie „iDFS” określono na podstawie zależnego od płci i wieku ryzyka zgonu osoby z populacji Polski [46] (por. rozdział 3.5.3.3.), powiększonego do poziomu obserwowanego wśród nosicieli dziedzicznych mutacji *BRCA*. Wpływ obecności dziedzicznych mutacji *BRCA* na ryzyko zgonu określono na podstawie wyników badania Mai i wsp. [97]. We wspomnianym badaniu wzrost ryzyka zgonu wśród nosicieli dziedzicznych mutacji *BRCA* wyniósł 1,46 (95% CI: 0,5-2,82) [97].

Określone w analizie podstawowej ryzyko zgonu przedstawiono na rysunku poniżej.



W analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany wysokości współczynnika śmiertelności wśród nosicieli mutacji *BRCA* w zakresie 95% CI.

Ryzyko zgonu wśród pacjentów po nawrocie choroby przedstawiono w rozdziale 3.5.4.

3.5.3.2. ZAAWANSOWANY LUB PRZERZUTOWY RAK PIERSI

W analizie minimalizacji kosztów nie modelowano osobno zgonów pacjentów – uwzględniono analizę czasu przeżycia do dyskontynuacji leczenia olaparybem (TTD) w oczekiwanym maksymalnym okresie stosowania porównywanych technologii. Uważa się, że w tak krótkim okresie (3 lata w analizie podstawowej) większość dyskontynuacji leczenia z przyczyny zgonu pacjenta została uwzględniona we wskaźniku czasu przeżycia do dyskontynuacji leczenia. Uwzględnienie dodatkowego wskaźnika zgonów opartego na przeżyciu osób z populacji generalnej Polski nie wpływałoby istotnie na prognozowany odsetek pacjentów kontynuujących leczenie analizowanymi inhibitorami PARP.

3.5.3.3. RYZYKO ZGONU OSÓB Z POPULACJI GENERALNEJ

Jako ryzyko bazowe analizy kosztów-użyteczności uwzględniono dane dotyczące zależnego od wieku i płci ryzyka zgonu osoby z populacji generalnej Polski w 2021 roku [46].

Wykorzystane dane przedstawiono poniżej.

Tabela 16. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski.

wiek	Mężczyzna	Kobieta
0	0,004170	0,003500
1	0,000320	0,000200
2	0,000230	0,000160
3	0,000180	0,000130
4	0,000150	0,000110
5	0,000120	0,000100
6	0,000100	0,000080
7	0,000090	0,000080
8	0,000090	0,000080
9	0,000090	0,000080
10	0,000090	0,000080
11	0,000100	0,000090
12	0,000120	0,000100
13	0,000150	0,000120
14	0,000190	0,000140
15	0,000250	0,000170
16	0,000330	0,000200
17	0,000420	0,000220
18	0,000530	0,000250
19	0,000630	0,000260
20	0,000730	0,000280
21	0,000810	0,000280
22	0,000880	0,000290
23	0,000940	0,000290
24	0,000990	0,000300
25	0,001050	0,000310
26	0,001110	0,000320
27	0,001180	0,000340
28	0,001250	0,000360
29	0,001330	0,000390
30	0,001420	0,000420
31	0,001520	0,000460
32	0,001630	0,000500
33	0,001760	0,000550
34	0,001900	0,000590

wiek	Mężczyzna	Kobieta
35	0,002050	0,000640
36	0,002220	0,000690
37	0,002400	0,000750
38	0,002590	0,000820
39	0,002800	0,000890
40	0,003030	0,000990
41	0,003290	0,001100
42	0,003580	0,001220
43	0,003910	0,001360
44	0,004280	0,001520
45	0,004680	0,001700
46	0,005130	0,001890
47	0,005620	0,002100
48	0,006170	0,002330
49	0,006780	0,002570
50	0,007460	0,002820
51	0,008210	0,003100
52	0,009020	0,003400
53	0,009900	0,003740
54	0,010840	0,004130
55	0,011850	0,004570
56	0,012960	0,005070
57	0,014180	0,005640
58	0,015520	0,006280
59	0,017020	0,007000
60	0,018680	0,007810
61	0,020500	0,008710
62	0,022480	0,009680
63	0,024650	0,010730
64	0,026980	0,011850
65	0,029430	0,013060
66	0,031970	0,014340
67	0,034600	0,015730
68	0,037240	0,017250
69	0,039960	0,018900
70	0,042780	0,020720
71	0,045810	0,022730
72	0,049100	0,024960
73	0,052750	0,027430
74	0,056770	0,030180
75	0,061230	0,033240
76	0,066080	0,036640
77	0,071350	0,040420
78	0,077070	0,044650
79	0,083370	0,049490
80	0,090330	0,055050

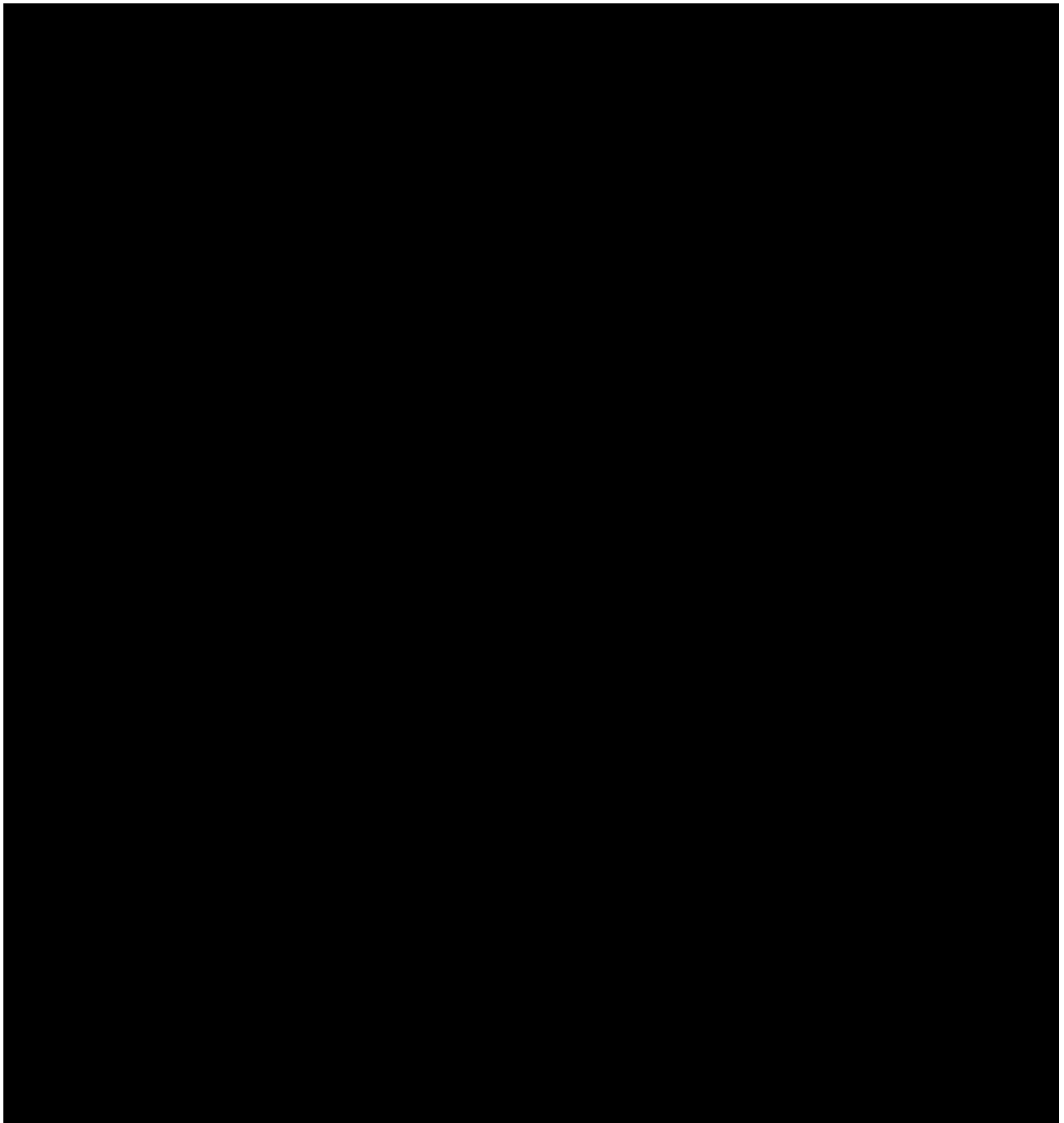
wiek	Mężczyzna	Kobieta
81	0,098170	0,061520
82	0,107070	0,069080
83	0,117130	0,077900
84	0,128220	0,087920
85	0,140250	0,099130
86	0,152970	0,111410
87	0,166130	0,124570
88	0,179500	0,138400
89	0,193100	0,152890
90	0,206920	0,168040
91	0,220990	0,183810
92	0,235360	0,200210
93	0,250030	0,217250
94	0,264930	0,234800
95	0,279990	0,252760
96	0,295140	0,270980
97	0,310290	0,289310
98	0,325360	0,307600
99	0,340290	0,325720
100	0,355000	0,343500

W analizie dla wczesnego raka ww. dane wykorzystano przy ocenie prawdopodobieństw przejść między stanami.

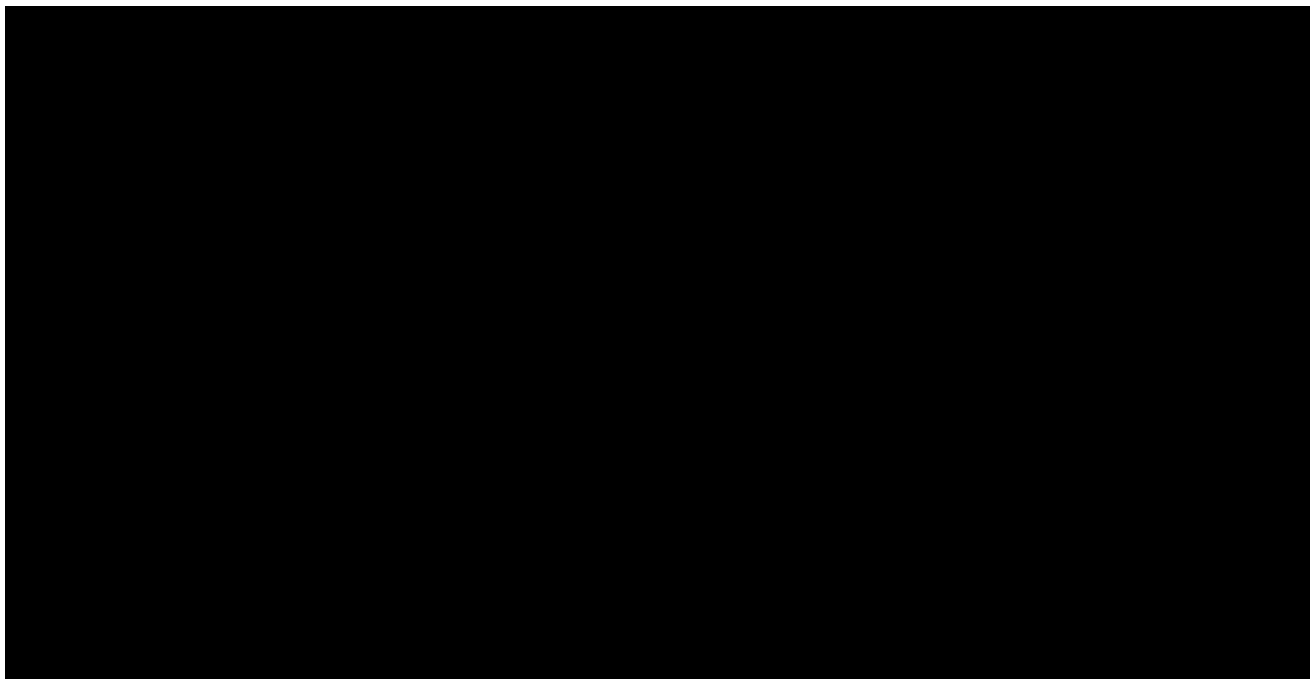
3.5.4. RYZYKO NAWROTU CHOROBY

Nawrót choroby (TP1 i TP2) we wczesnym raku piersi





Wykresy diagnostyczne zostały potwierdzone oceną wykresu surowego i wygładzonego współczynnika hazardu dla przeżycia bez choroby inwazyjnej (drugi punkt zbierania danych), pokazanego poniżej.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Statystyki poprawności dopasowania tych modeli przedstawiono poniżej.

Tabela 17. Statystyki dopasowania modeli przeżycia bez choroby inwazyjnej z badania OlympiA.

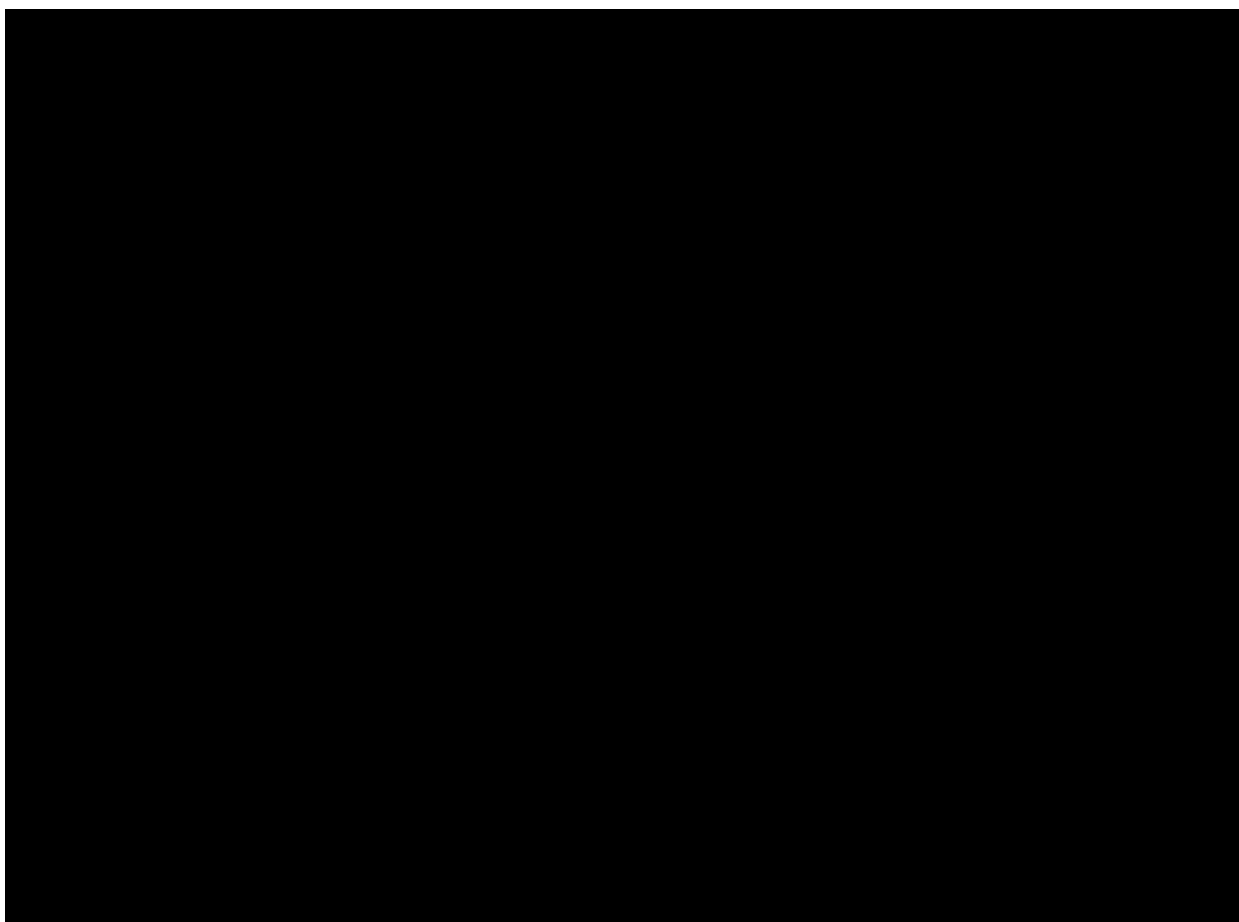


[Redacted text block]

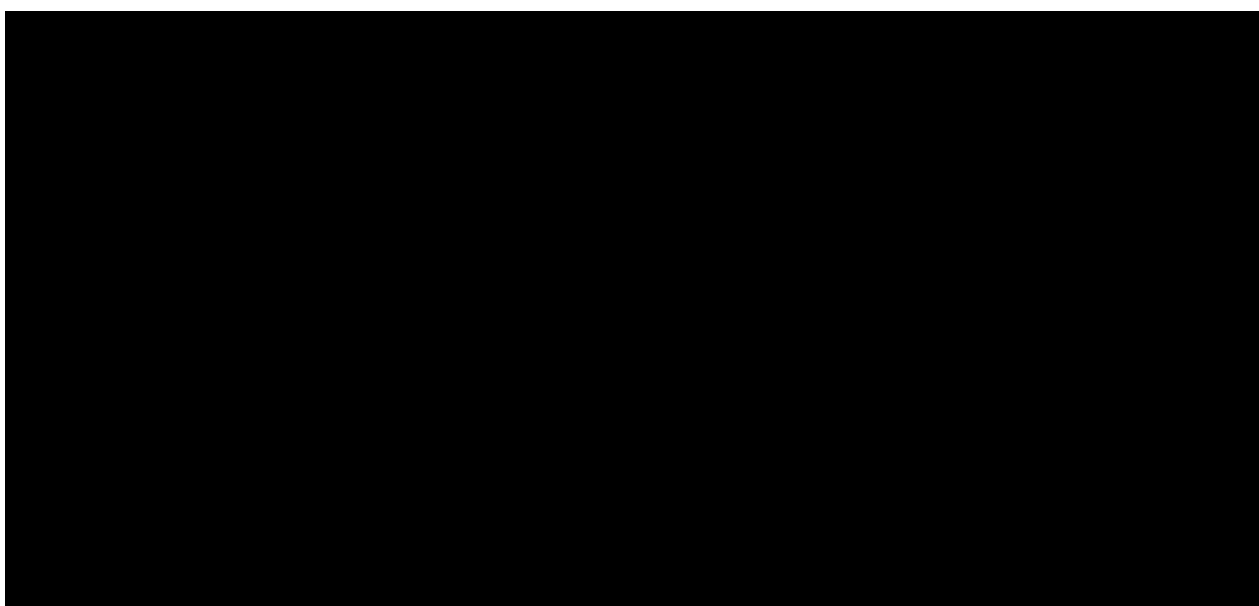
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]



Wykresy ekstrapolacji współczynników hazardu w czasie potwierdziły przedstawione uprzednio wnioski.





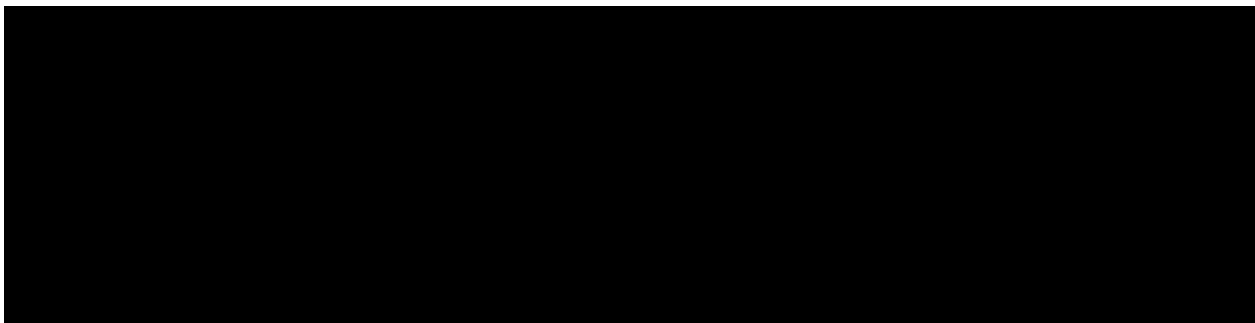
[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

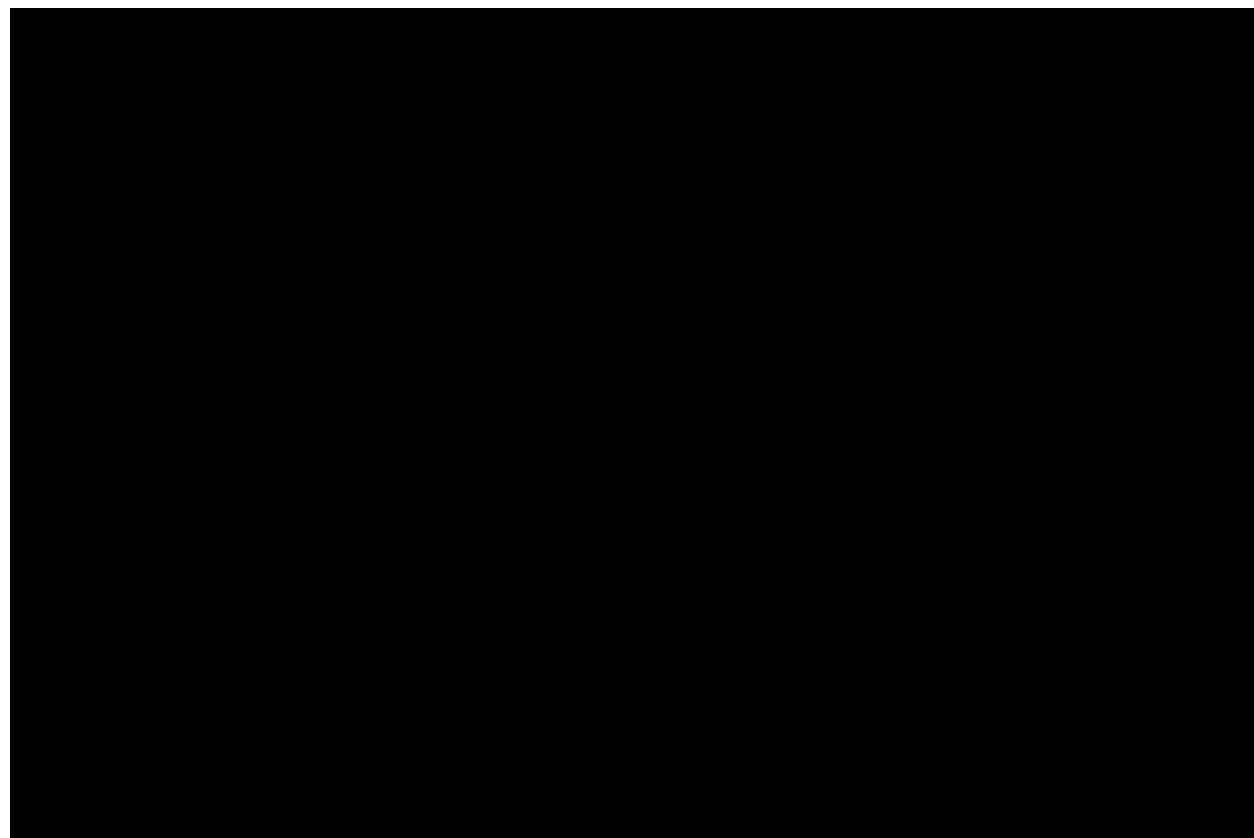
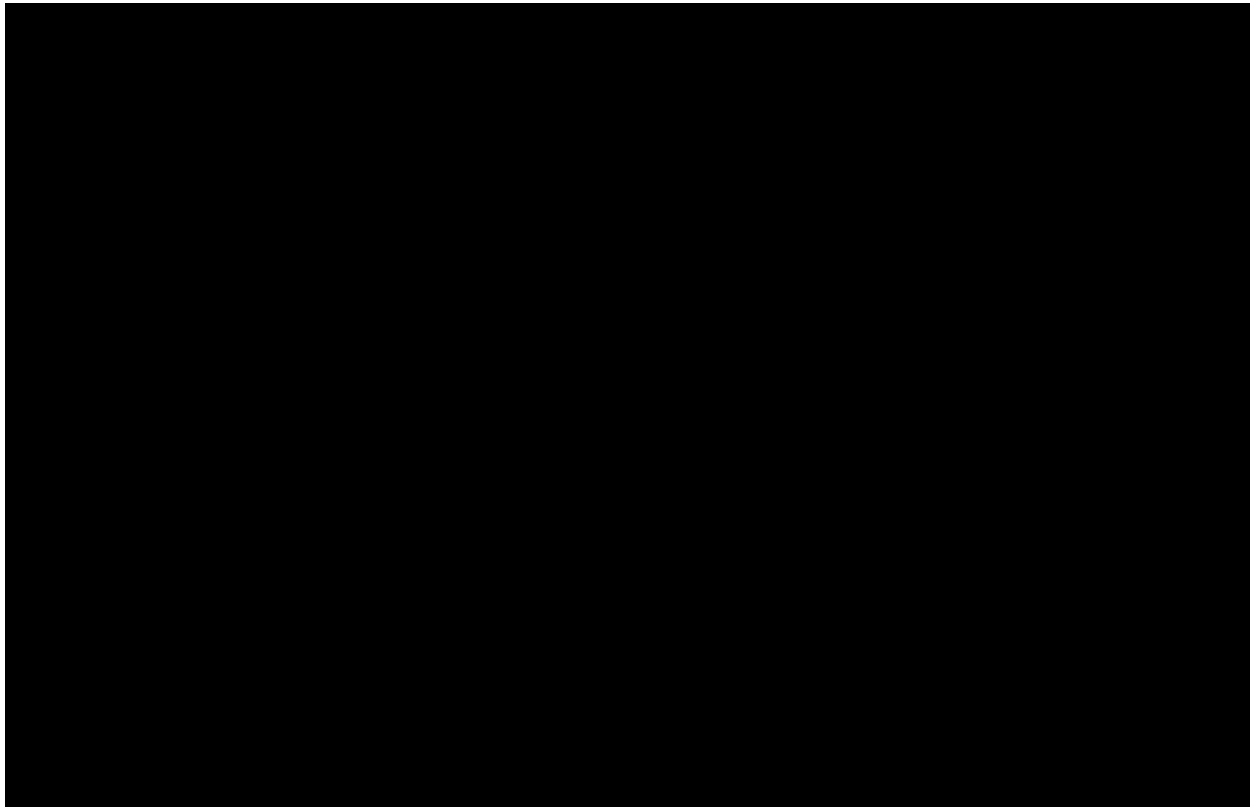
[Redacted text block 5]



W analizie podstawowej moment braku występowania nawrotów choroby w stanie „iDFS” ustalono na okres po 5. roku horyzontu czasowego. Jest to zgodne z oczekiwaniami klinicznymi oraz wynikami długoterminowych badań dotyczących wczesnego raka piersi [116], [117], [118]. Zidentyfikowane dowody naukowe potwierdzają ww. założenie przede wszystkim wśród pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi. Niemniej jednak, wśród pacjentów z HR+ dostępne długoterminowe badania obserwacyjne świadczą, że nawet jeżeli ryzyko nawrotu choroby po 5. latach w stanie „iDFS” jest zauważalne to i tak w większości pacjentów nie przekracza 1% rocznie [101].

Wspomniane założenie było przetestowane w analizie wrażliwości (od 4. lat do pominięcia założenia).





Dysponując informacjami na temat przeżycia bez choroby inwazyjnej, w następnej kolejności określono odsetek poszczególnych zdarzeń w obrębie przeżycia bez choroby inwazyjnej. Warunkowe prawdopodobieństwo wystąpienia nieodległego nawrotu po wystąpieniu tego punktu końcowego oszacowano na podstawie podsumowania pierwszego zdarzenia przeżycia bez choroby inwazyjnej w OlympiA [80].

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie podstawowej ww. dane zostały uwzględnione. W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie takich samych prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia inwazyjnego, będącego nieodległym nawrotem w obydwu grupach.

Parametry modelowania przeżycia bez choroby inwazyjnej w analizie podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Parametry modeli przeżycia bez choroby inwazyjnej z badania OlympiA.

[REDACTED TABLE]

Wyniki modelowania przejść ze stanu „iDFS” porównano wynikami badania OlympiA oraz wynikami badania Copson i wsp. [99].

Wyniki modelowania uwzględniającego log-normalną funkcję w grupie placebo były najbardziej zgodne z wynikami zewnętrznych źródeł danych: 10-letniemu wskaźnikowi przeżycia bez choroby inwazyjnej w badaniu Copson i wsp. [99] (potrójnie ujemny rak piersi, 71,2%, vs ██████ dla placebo w modelu) oraz 10-letniemu wskaźnikowi przeżycia bez choroby inwazyjnej w badaniu [101] (HR+: 64%, ██████ ██████ ██████)

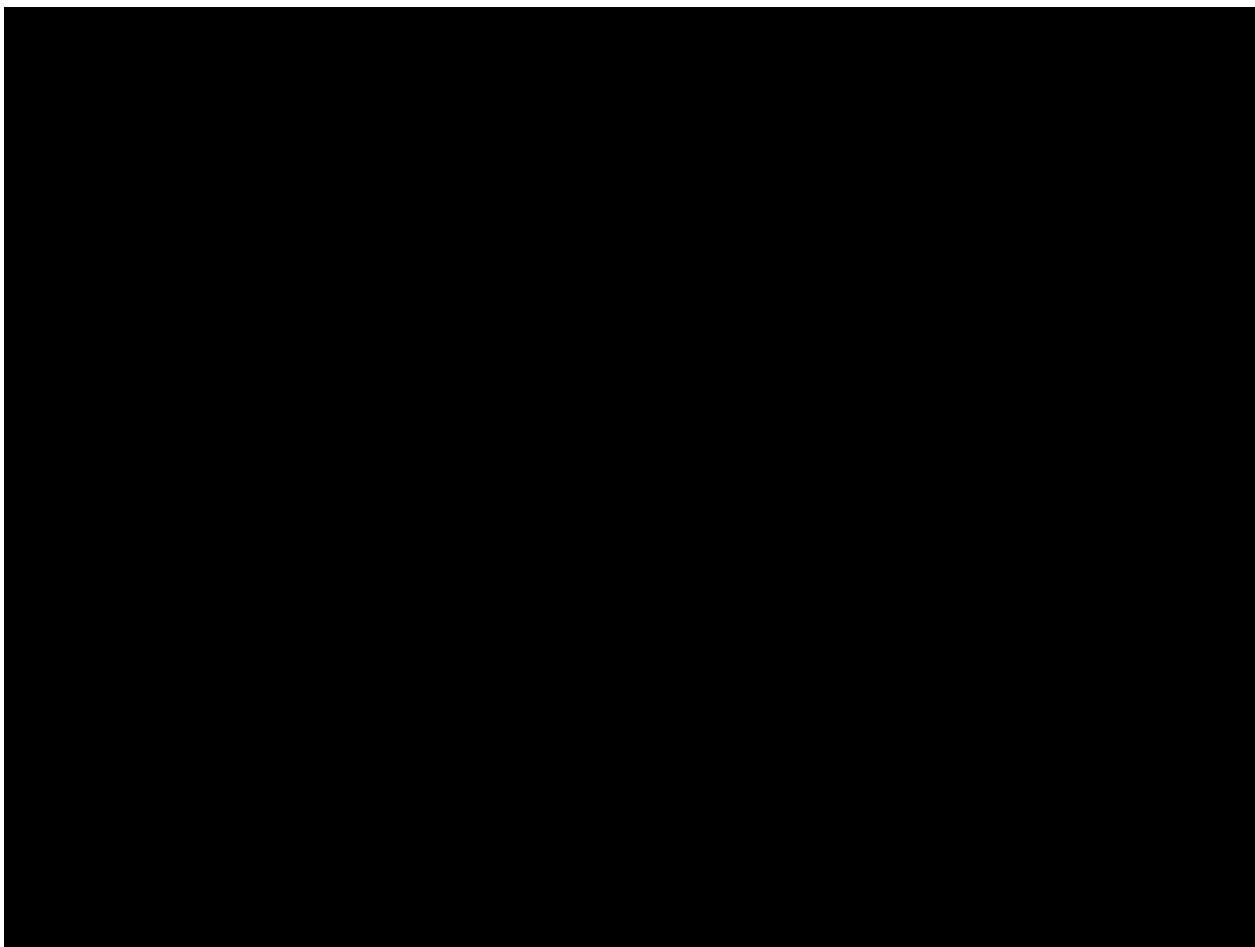
Prawdopodobieństwa przejść wśród pacjentów z nieodległym nawrotem choroby (TP4 i TP5)

Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu nawrotu nieodległego do nawrotu odległego (TP4) oraz ze stanu nawrotu nieodległego do zgonu (TP5) zostały wymodelowane przy użyciu danych z badania OlympiA.

TP4 oszacowano, dopasowując parametryczne modele przeżycia do danych dotyczących czasu od nawrotu nieodległego (tj. lokoregionalny lub kontralateralny rak piersi) do odległego nawrotu (tj. raka metastatycznego, nowego rak piersi bez przerzutów) ze zgonami przed nawrotem odległym jako zdarzeniami odcięcymi. Podobnie, TP5 oszacowano za pomocą parametrycznych modeli przeżycia dopasowanych do danych dotyczących czasu od nawrotu nieodległego do zgonu, ze nawrotami odległymi jako zdarzeniami odcięcymi. Do analizy włączono tylko tych pacjentów, u których wystąpił nieodległy nawrót podczas obserwacji w badaniu OlympiA.

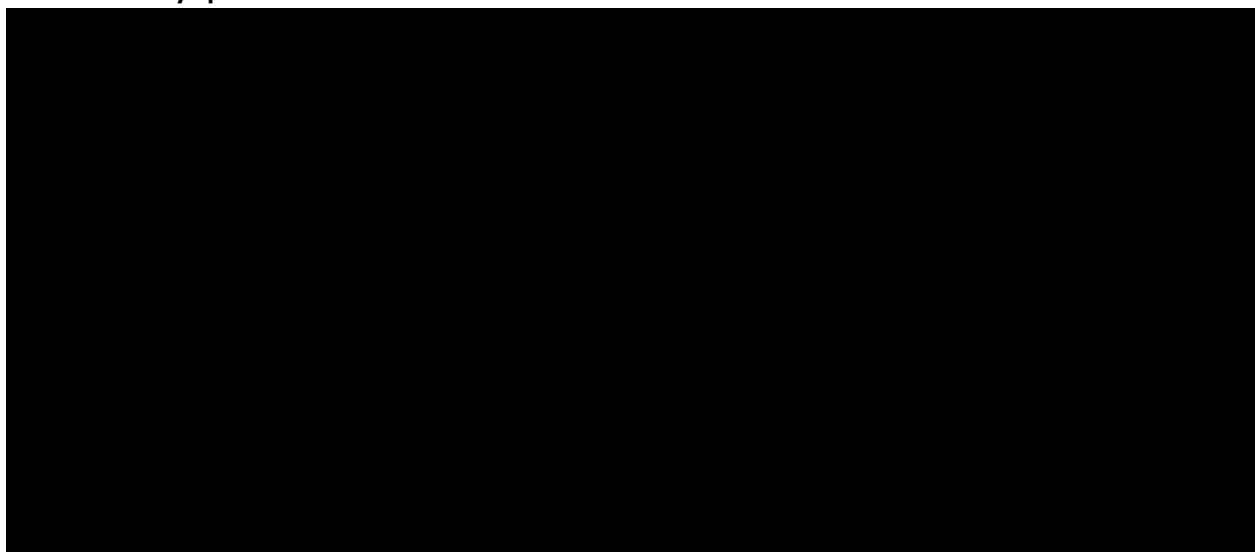
██
██
██

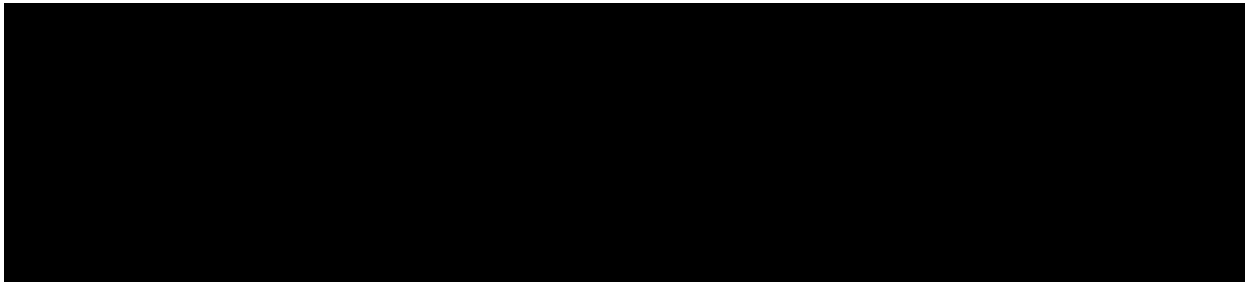
██
██
██
██
██
██
██
██



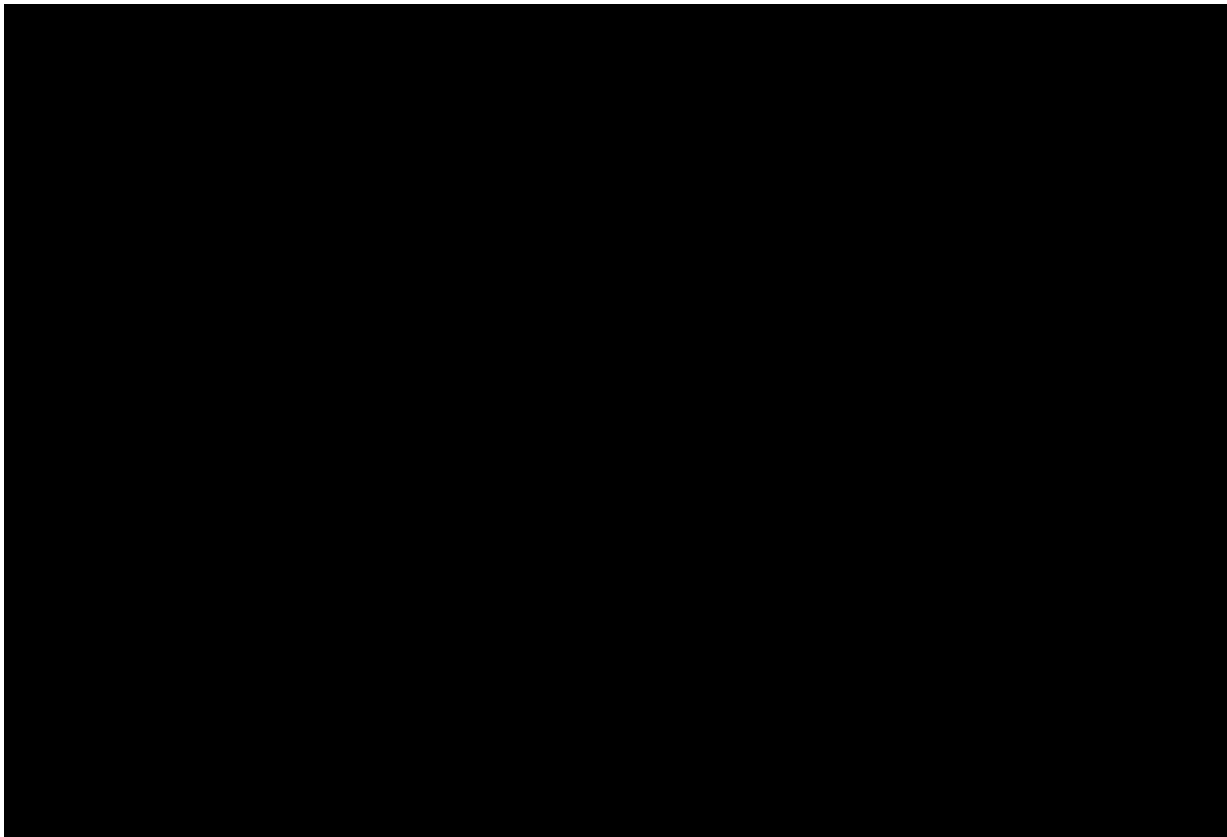
Statystyki dopasowania funkcji parametrycznych przeżycia dla przejść opisanych TP4 i TP5 przedstawiono poniżej.

Tabela 19. Statystyki dopasowania modeli parametrycznych do czasu przeżycie pacjentów z wznową nieodległą w badaniu OlympiA.

A large, solid black rectangular area that completely obscures the content of the table, likely representing redacted information.



Poprawność dopasowania oceniono również na podstawie wykresów poniżej.



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text]

Tabela 20. Parametry modeli przeżycia wśród pacjentów z wznową nieodległą z badania OlympiA.

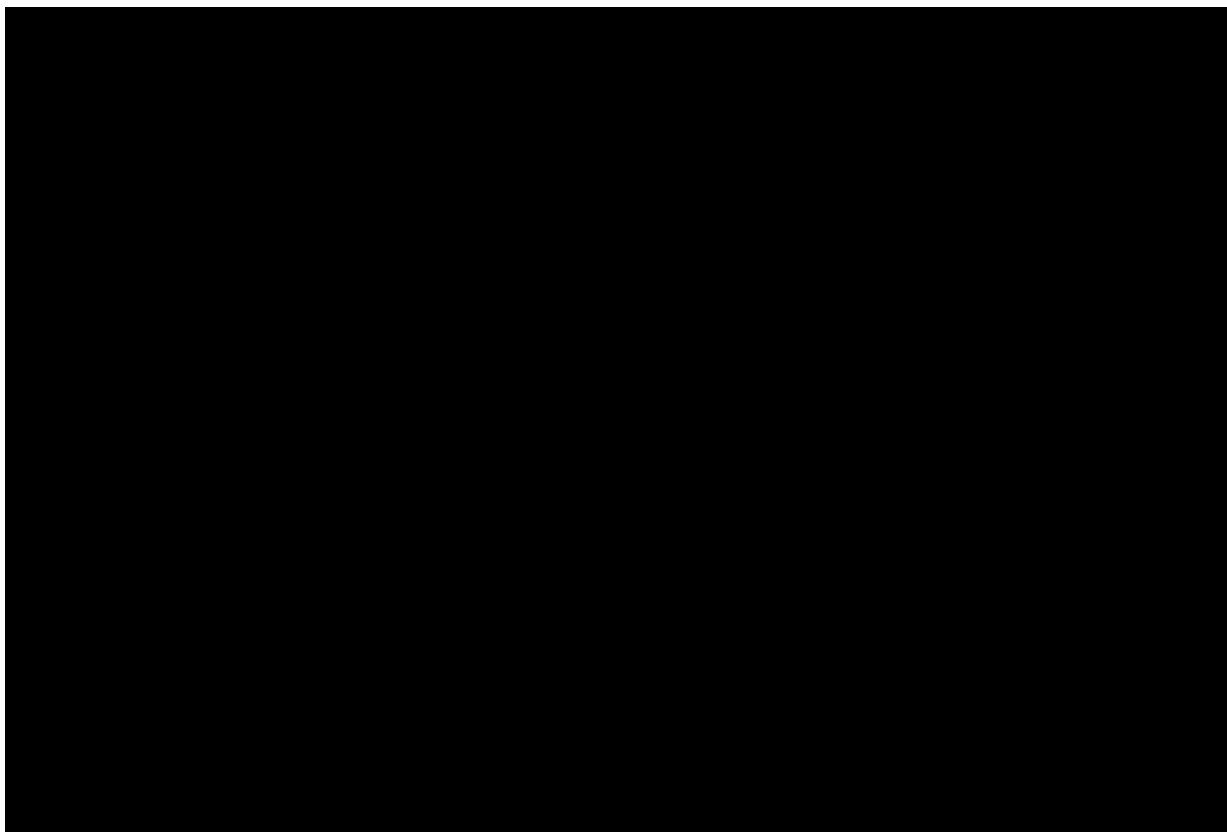
[Redacted table content]

Prawdopodobieństwa przejść wśród pacjentów z wczesnym odległym nawrotem choroby (TP6)

Prawdopodobieństwo przejścia od wczesnej wznowy odległej do zgonu (TP6) było modelowane przy użyciu danych dotyczących czasu od odległego przerzutu do zgonu z badania OlympiA.

[Redacted text]

[Redacted text]



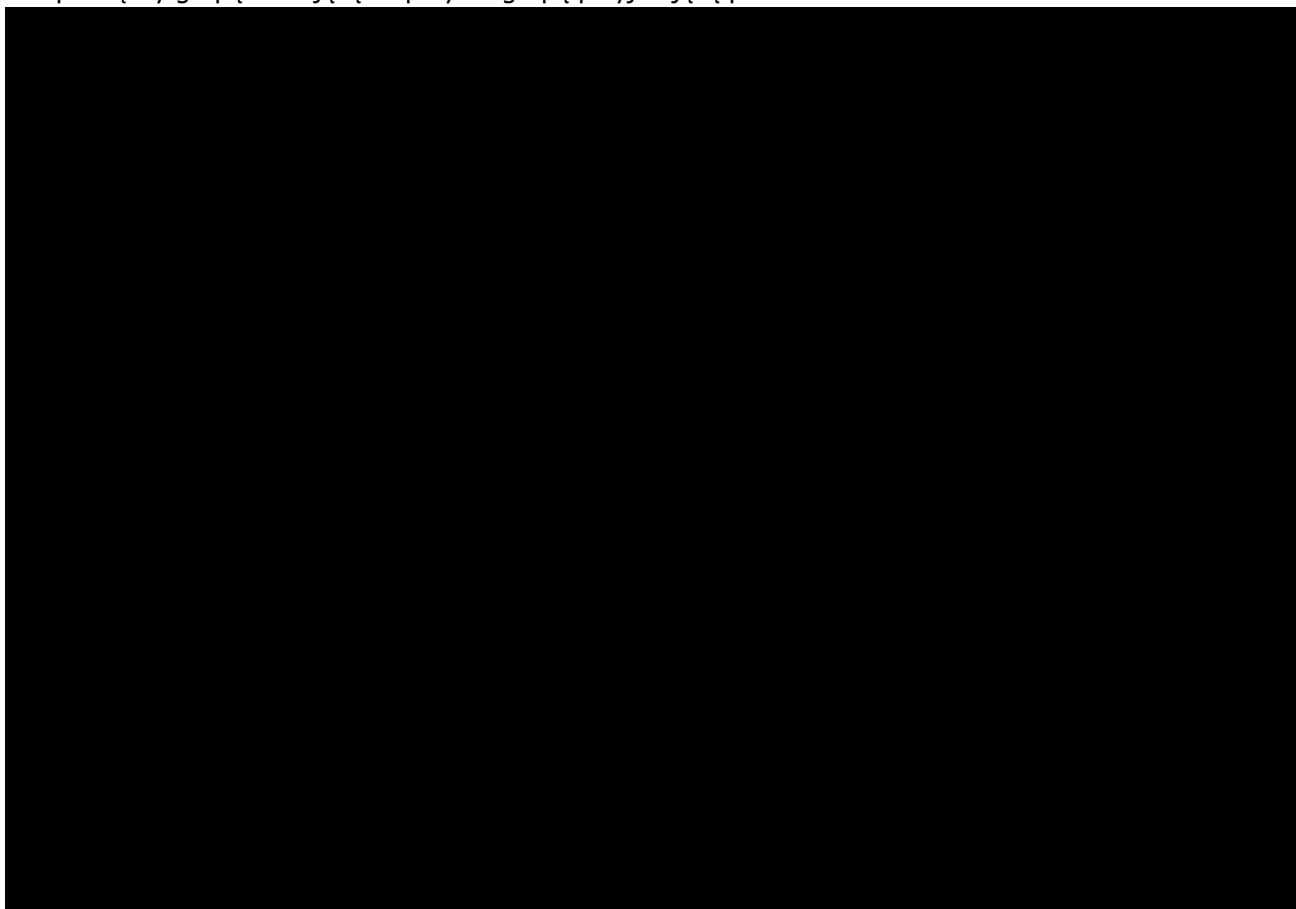
Zaobserwowana różnica w czasie od wznowy odległej do zgonu może wynikać z kilku czynników, w tym różnicy w zastosowanym leczeniu po nawrocie oraz różnicy w charakterystykach i rokowaniach pacjentów w porównywanych grupach. Wydaje się, że wyższy odsetek leczenia inhibitorem PARP po wznowie odległej w grupie placebo [redacted] wpłynął na przedłużenie przeżycia pacjentom, ponieważ dodatkowy, korzystny efekt analizowanych leków na wskaźnik przeżycia całkowitego wśród pacjentów z metastatycznym rakiem piersi i z mutacją *BRCA* został potwierdzony w badaniach randomizowanych fazy III (np. w badaniu OlympiAD [81], [82]) oraz przeglądach systematycznych [98].

Wydaje się więc prawdopodobne, że za obserwowane różnice odpowiada aspekt związany z różnym profilem pacjentów z wznową odległą w badaniu OlympiA. Uważa się, że pacjenci z wczesnym odległym nawrotem po leczeniu olaparybem prawdopodobnie cierpią na chorobę, która nie odpowiada na kolejne linie leczenia. W ramieniu placebo, związanym z wyższym ryzykiem nawrotu i tym samym, większą liczbą nawrotów w krótszym czasie, populacja pacjentów z nawrotami odległymi prawdopodobnie uwzględnia również pacjentów, którzy zachowują zdolność do odpowiedzi na dalsze leczenie. Ci pacjenci są prawdopodobnie niedostatecznie reprezentowani w grupie olaparybu, ponieważ odpowiedzieliby na leczenie olaparybem i pozostaliby wolni od nawrotów pod koniec obserwacji badania OlympiA. Przedstawiony aspekt sugeruje, że wszelkie różnice w przeżyciu pacjentów po nawrocie ograniczają się do leczenia wyłącznie pacjentów z wczesnym nawrotem.

Niemniej jednak, w analizie podstawowej uwzględniono niekorzystne wyniki zdrowotne (tj. krótsze przeżycie) pacjentów po nawrocie odległym w grupie olaparybu.

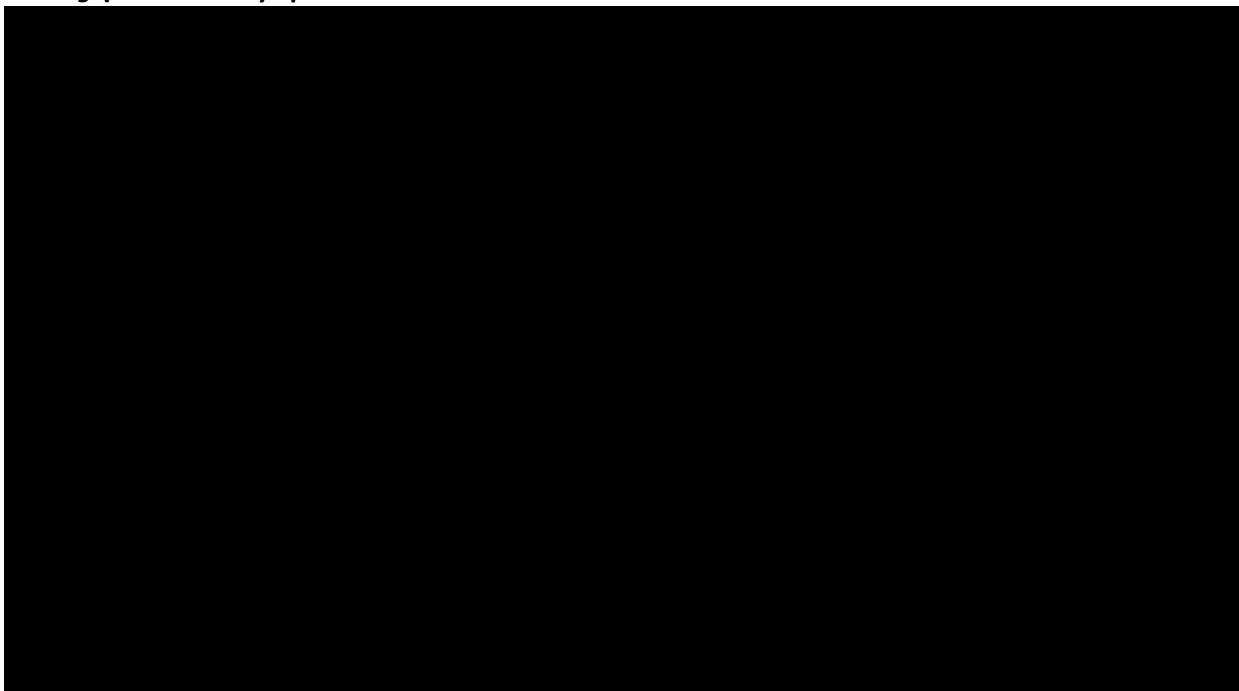
Pomimo wspomnianego powyżej potencjalnego błędu selekcji pacjentów po nawrocie odległym oraz naruszeniu procedury randomizacji w tej grupie pacjentów, rozpatrywano zastosowanie wspólnego modelu przeżycia wśród pacjentów z nawrotem odległym choroby.

Niemniej jednak, przedstawione poniżej informacje wskazywały na brak proporcjonalności hazardu pomiędzy grupą stosującą olaparyb a grupą przyjmującą placebo.

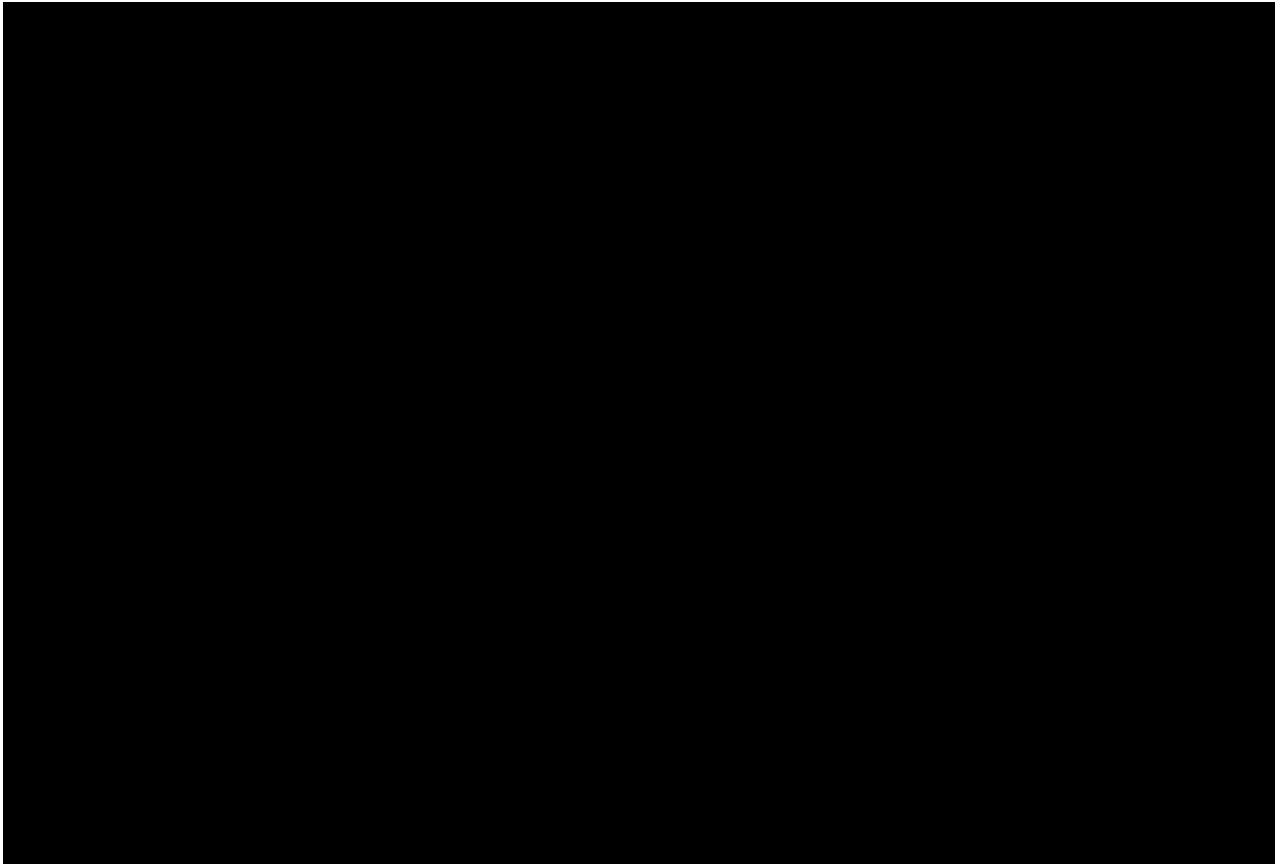


Tym samym dopasowano parametryczne modele przeżycia osobno do każdej grupy. Statystyki dopasowania modeli przedstawiono poniżej.

Tabela 21. Statystyki dopasowania modeli parametrycznych do czasu przeżycia pacjentów ze wczesną wznową odległą w badaniu OlympiA.



Poprawność dopasowania oceniono również na podstawie wykresów poniżej.



[Redacted content]

[Redacted content]

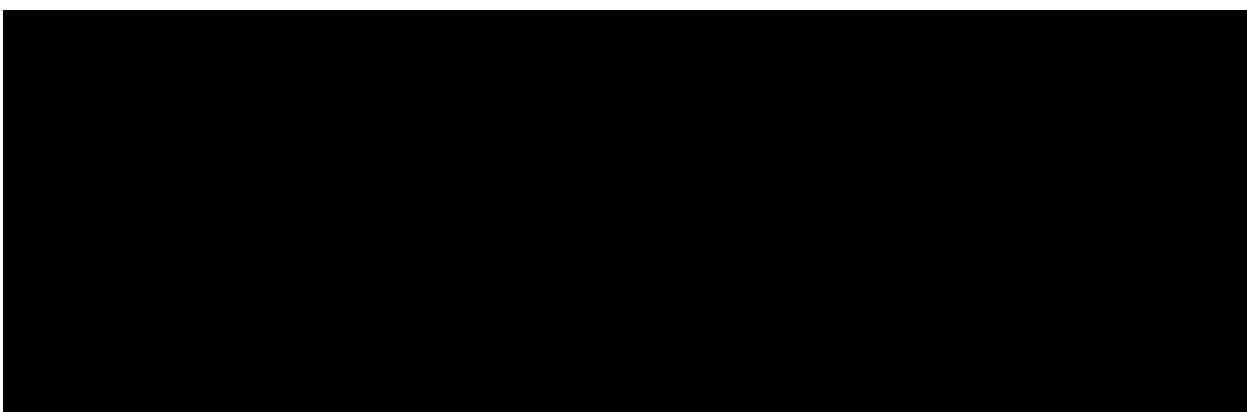
[Redacted content]

Tabela 22. Parametry modeli przeżycia wśród pacjentów ze wczesną wznową odległą z badania OlympiA (TP6: parametr funkcji wykładniczej).

	Olaparyb	Placebo

Prawdopodobieństwa przejść wśród pacjentów z późnym odległym nawrotem choroby (TP7)

Prawdopodobieństwo przejścia od późnej wznowy odległej do zgonu (TP7) zostało oszacowane przy użyciu danych zewnętrznych, ponieważ okres obserwacji badania OlympiA był zbyt krótki, żeby uchwycić wyniki zdrowotne tej grupy pacjentów (tj. wznowa odległa w okresie ≥ 2 lata).



W modelu uwzględniono wpływ na wyniki zdrowotne 4 opcji terapeutycznych cechujących się dostępnością dowodów naukowych wśród pacjentów z mutacją *BRCA*:

- leczenia olaparybem (dane z badania OlympiAD; pominięte w warunkach polskich ze względu na brak finansowania [37]);
- chemioterapią monoskładnikową (dane z badania OlympiAD);
- stosowania inhibitora CDK4/6 (palbocyklib) z terapią hormonalną (tylko u HR+; dane z badania Collins i wsp. [96]);
- stosowania atezolizumabu z paklitakselem (tylko rak piersi potrójnie ujemny i PD-L1+; dane z badania [95]; pominięte w warunkach polskich ze względu na brak finansowania [37]).

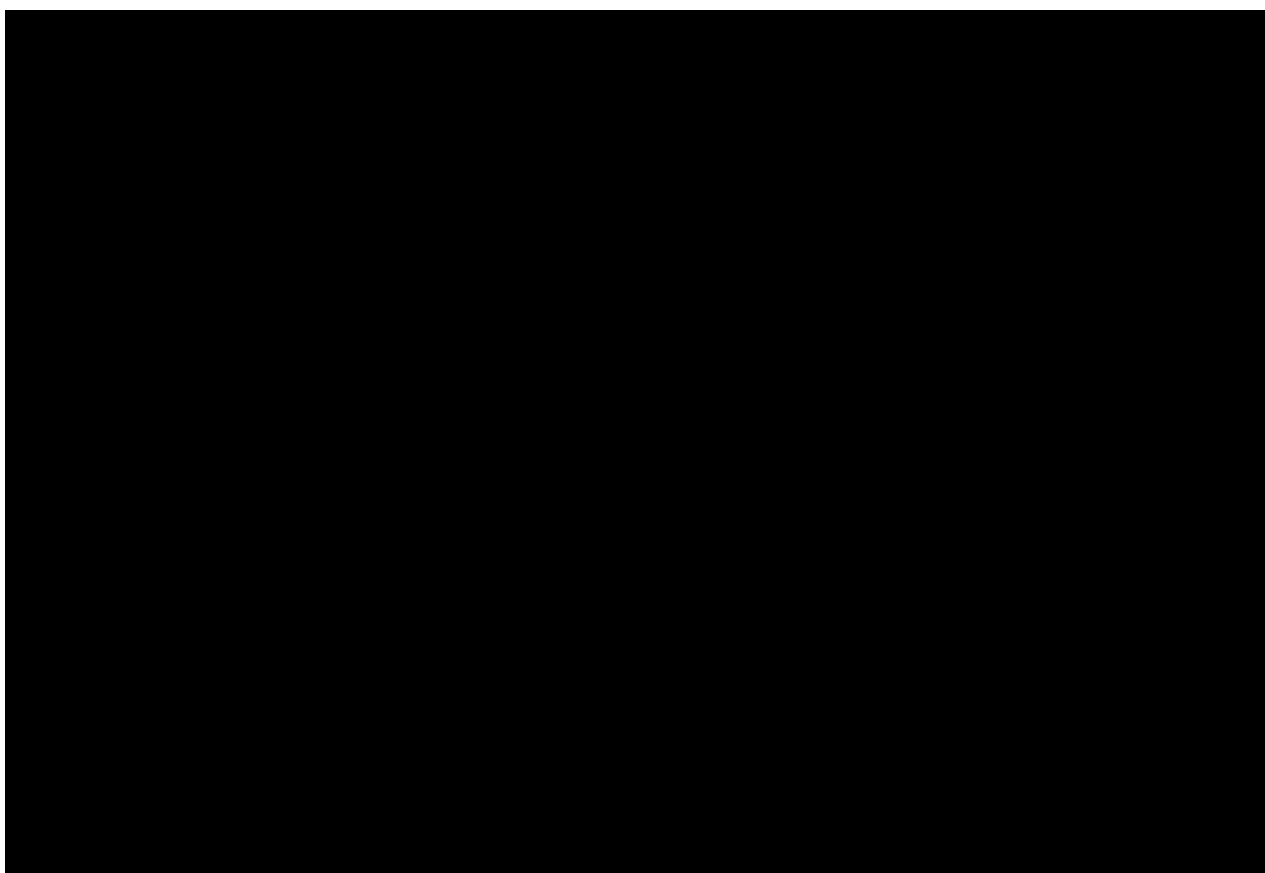


Analogicznie w badaniu Collins i wsp. [96] uwzględniono wyłącznie pacjentów nieleczonych wcześniej z powodu choroby metastatycznej (36 pacjentów).

Do indywidualnych danych pacjentów z ww. badań dopasowano standardowe modele parametryczne przeżycia.

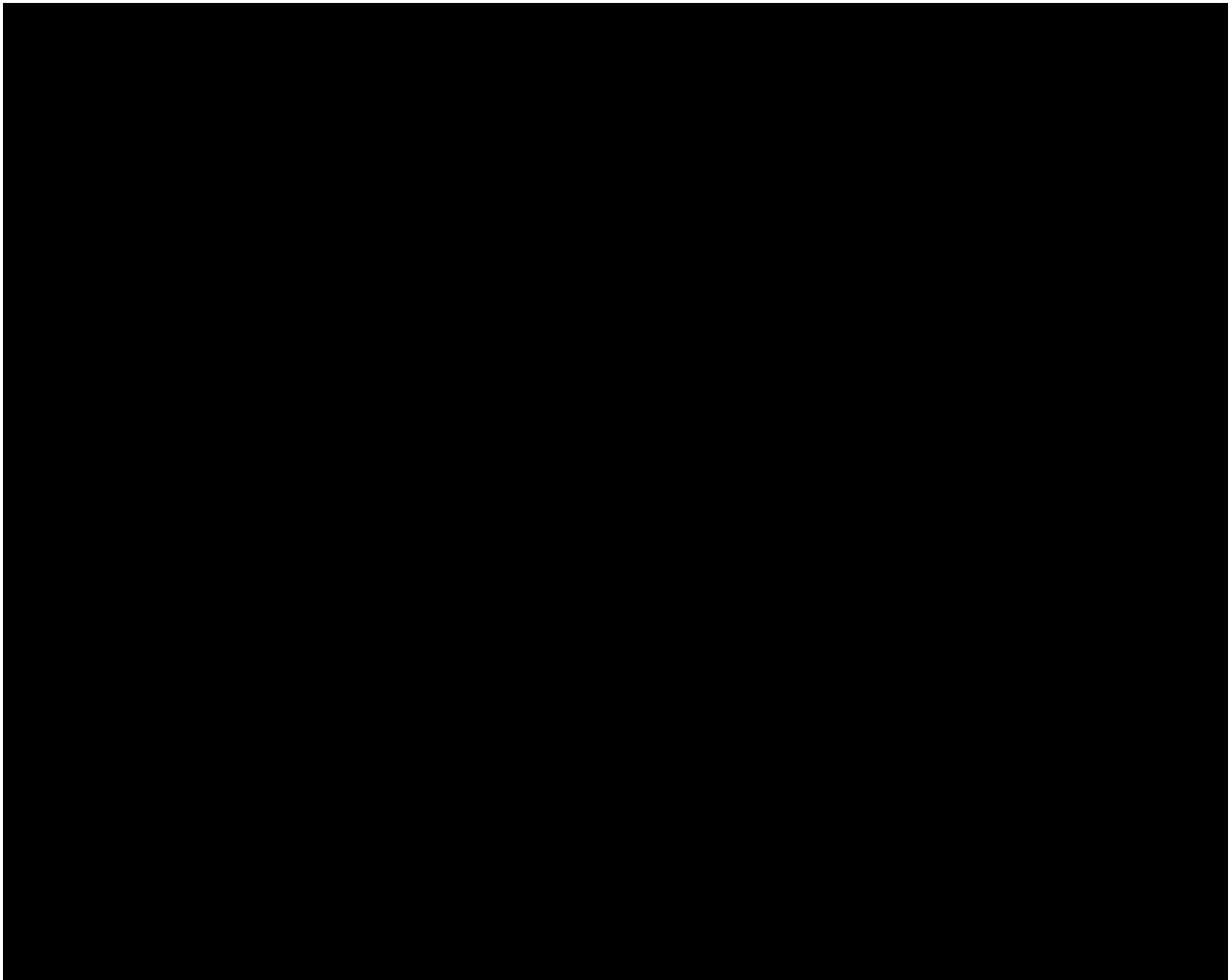


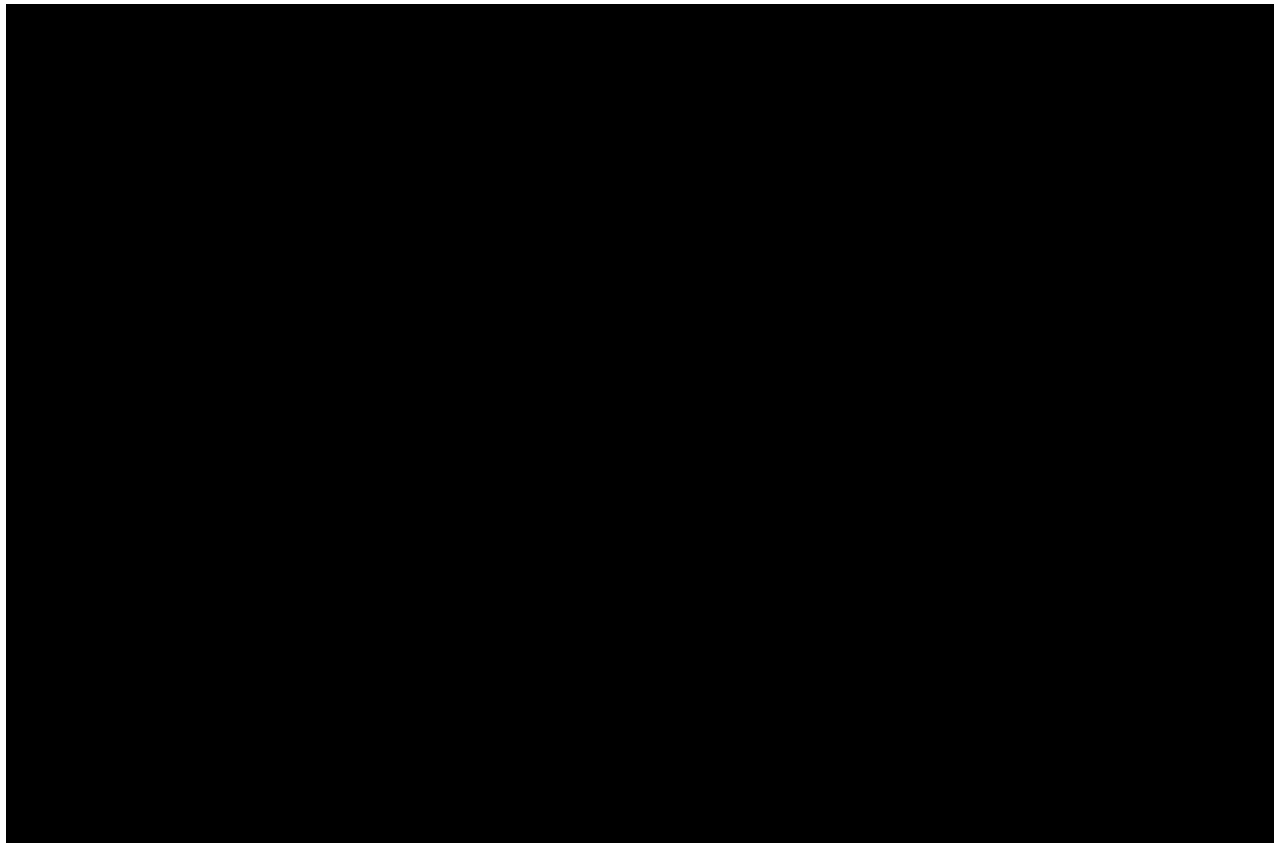
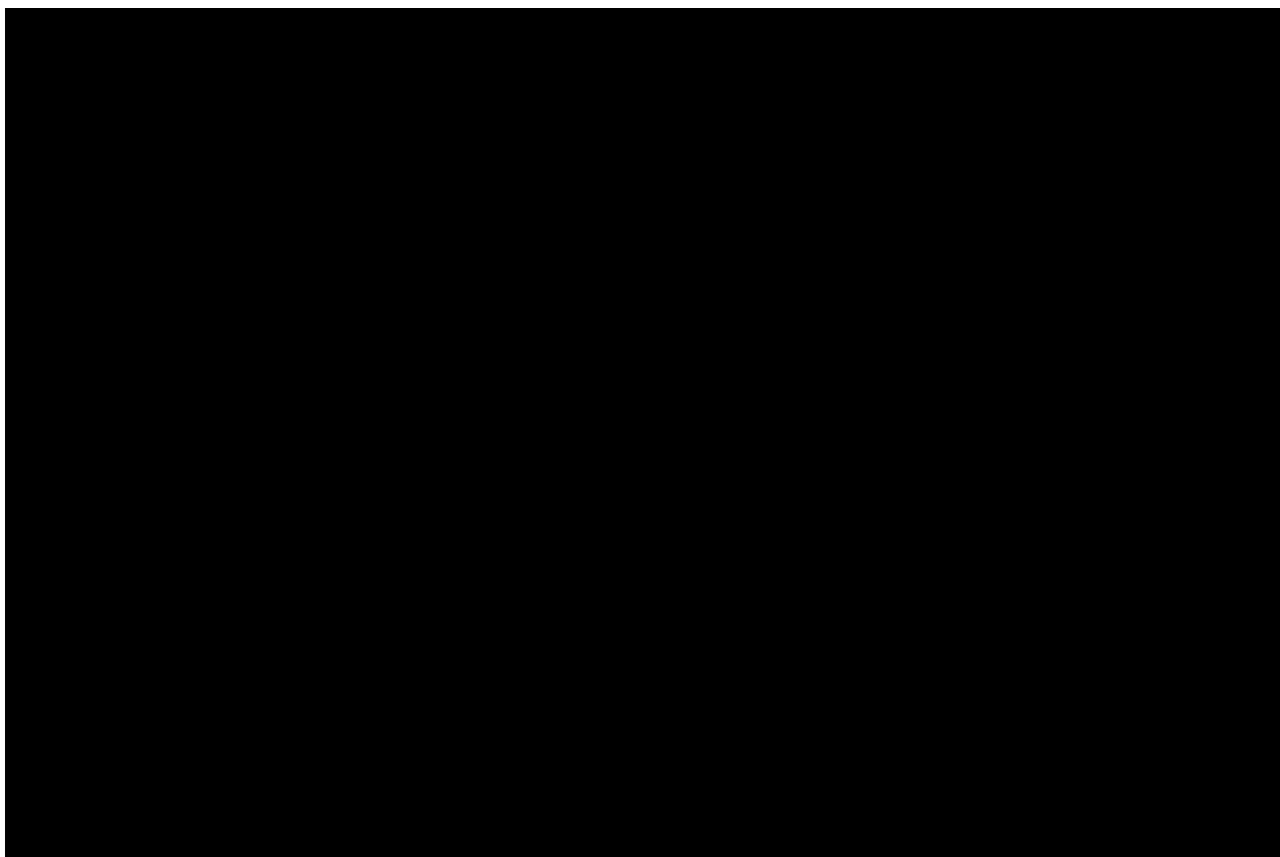
Analogicznie jak w przypadku pełnej populacji badania OlympiAD (por. rozdział 3.5.3.2.), proporcjonalność hazardów nie została potwierdzona również w subpopulacji pacjentów poddawanych I linii leczenia metastatycznego raka (wykres poniżej).



Statystyki dopasowania modeli parametrycznych przedstawiono poniżej.

Tabela 23. Statystyki dopasowania modeli parametrycznych do czasu przeżycia pacjentów z późną wznową odległą w badaniu OlympiAD i badaniu [96].

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





Parametry dopasowanych modeli przedstawiono poniżej.

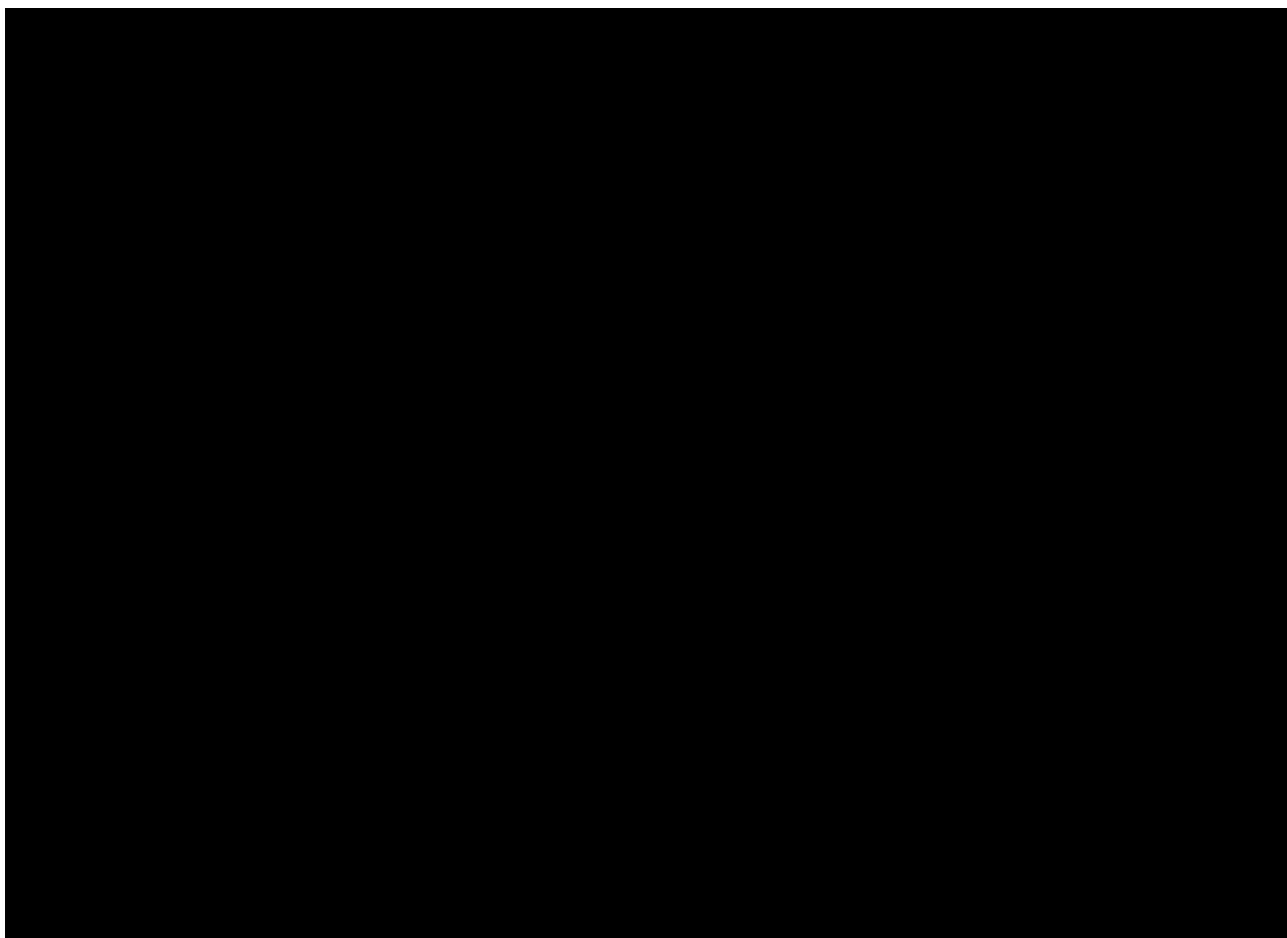
Tabela 24. Parametry modeli przeżycia pacjentów z późną wznową odległą w modelu dla wczesnego raka piersi.

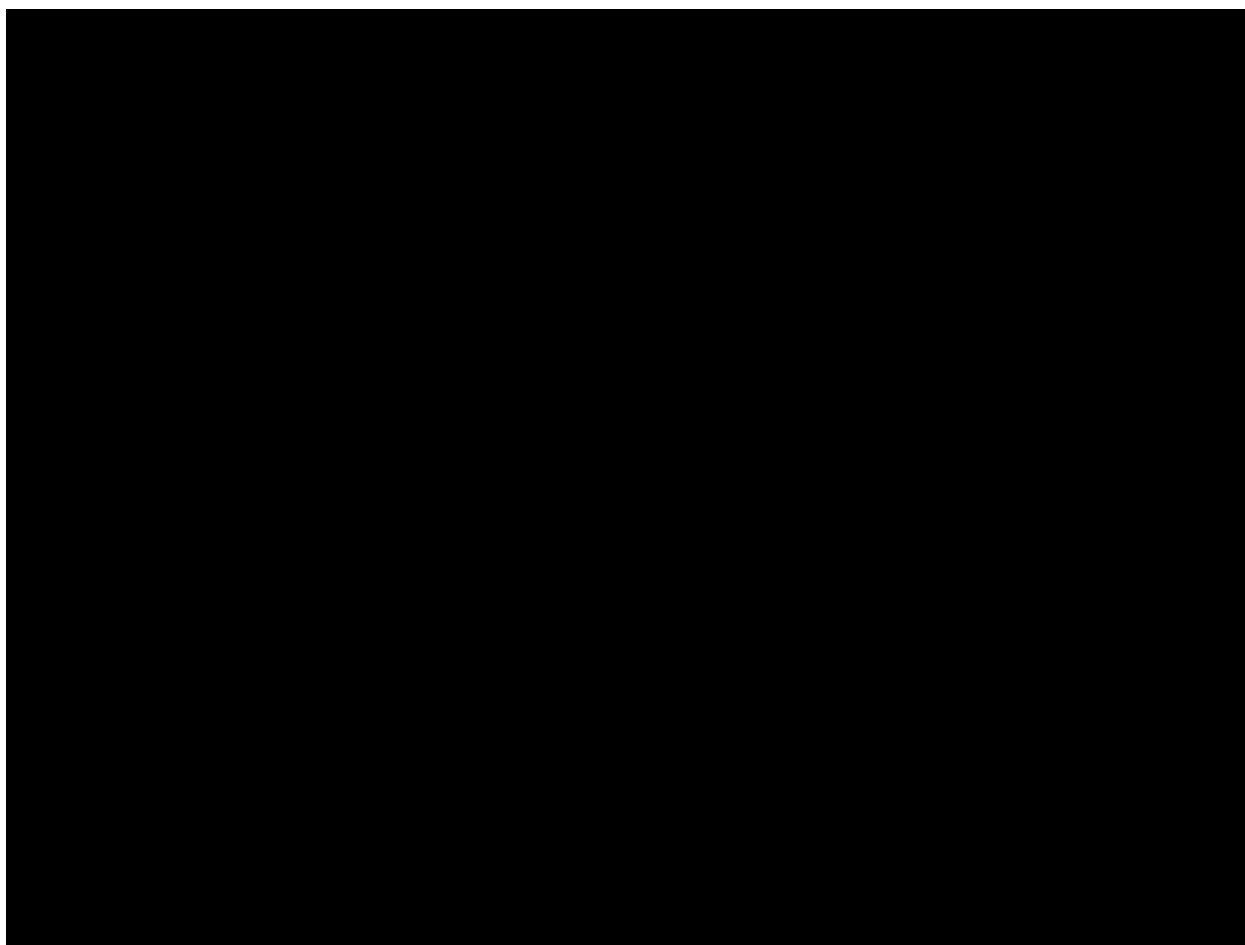


3.5.5. WYPADKOWE PRZEŻYCIE W MODELU DLA WCZESNEGO RAKA PIERSI

Modelowany przebieg wczesnego raka w zadowalający sposób odzwierciedlał wyniki badania OlympiA, również te punkty końcowe które nie były bezpośrednio uwzględnione w modelowaniu, tj. przeżycia całkowite (rysunki poniżej).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.





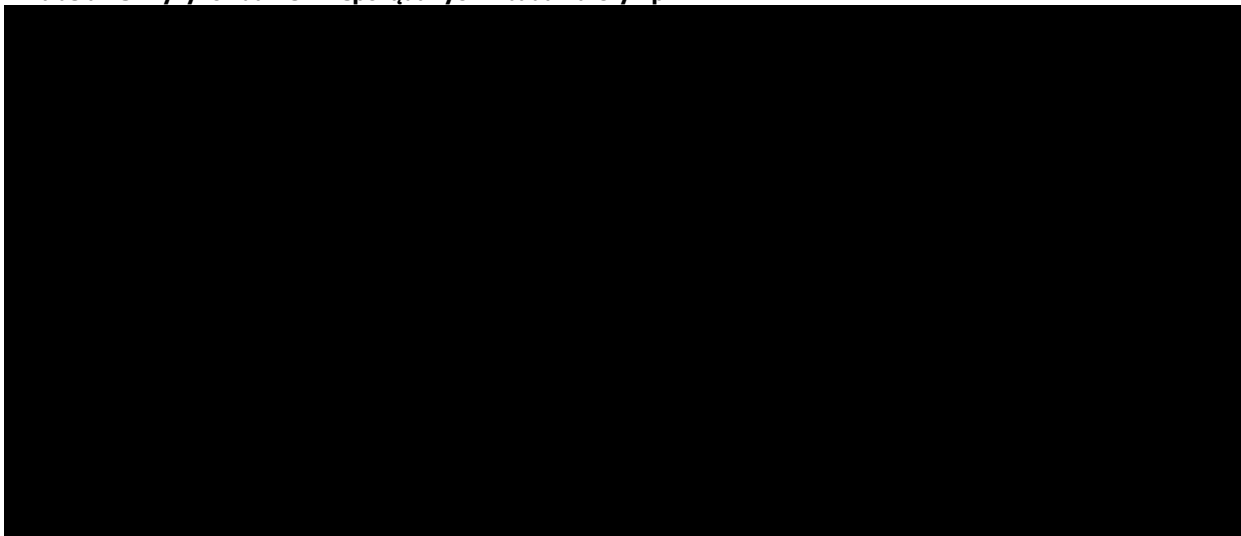
3.5.6. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

W obydwu analizach całkowity koszt zdarzeń niepożądanych został obliczony jako iloczyn jednostkowego kosztu każdego zdarzenia i wskaźnika zdarzeń z badania OlympiAD. Skumulowaną utratę QALY z przyczyn zdarzeń niepożądanych w analizie dla wczesnego raka obliczono na podstawie czasu trwania każdego zdarzenia w badaniu OlympiAD i redukcji użyteczności zaprezentowanej w kolejnym rozdziale.

3.5.6.1. WCZESNY RAK PIERSI

Ryzyko zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu OlympiA przedstawiono poniżej.

Tabela 25. Ryzyko zdarzeń niepożądanych z badania OlympiA.



3.5.6.2. ZAAWANSOWANY LUB PRZERZUTOWY RAK PIERSI

Ryzyko zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu OlympiAD oraz wyniki porównania pośredniego występowania tych zdarzeń (ryzyko względne, RR) [41] przedstawiono poniżej.

Tabela 26. Ryzyko zdarzeń niepożądanych w analizie dla zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.



W modelu dla raka zaawansowanego lub przerzutowego założono, że wpływ zdarzeń niepożądanych na koszty będzie obserwowany w pierwszym roku analizy i był modelowany jako zdarzenia jednorazowe, które mają miejsce na początku horyzontu czasowego. Jest to uzasadnione tym, że większość zdarzeń niepożądanych wystąpiłaby wkrótce po rozpoczęciu leczenia, a więc w ciągu pierwszych 12. miesięcy terapii.

3.5.7. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących wag użyteczności pacjentów z HER2-ujemnym, *BRCA*-dodatnim rakiem piersi w stanach klinicznych modelowanych w niniejszej analizie (por. rozdział 12.1.). Poza zestawami wag użyteczności stanów klinicznych modelu oryginalnego (m.in. dane

z badań OlympiA i OlympiAD) nie zidentyfikowano badań, które dostarczałyby wiarygodnych danych w tym zakresie.

Tym samym uwzględniono założenia w zakresie wag użyteczności z modelu oryginalnego. Dodatkowe źródła danych zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego, ale dotyczące pacjentów z innej populacji od wnioskowanej (np. HER2-ujemny rak, ale bez potwierdzenia obecności mutacji *BRCA*) i/lub w stanach klinicznych innych niż modelowanych (np. HER2-ujemny rak, ogółem) wykorzystano wyłącznie przy weryfikacji założeń modeli ekonomicznych.

W badaniu OlympiA jakość życia związana ze zdrowiem była oceniana za pomocą kwestionariusza FACIT-*Fatigue* i kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Pierwszy służył do pomiaru wpływu zmęczenia na codzienne czynności i funkcjonowanie pacjenta, podczas gdy QLQ-C30 jest standardowym narzędziem oceny jakości życia chorych na raka. W badaniu nie zebrano danych EQ-5D lub innych kwestionariuszy umożliwiających bezpośrednią kalkulację wag użyteczności.

Pomiary FACIT-*Fatigue* i EORTC QLQ-C30 przeprowadzono na początku badania (przed randomizacją) oraz co 6 miesięcy przez maksymalny 2-letni okres obserwacji. Wyniki pomiaru jakości życia pacjentów w badaniu OlympiA wskazywały, że nie było klinicznie istotnej zmiany jakości życia pacjentów w okresie obserwacji i nie było istotnej różnicy w jakości życia między olaparybem a placebo. Wyniki te potwierdzają brak negatywnego wpływu leczenia olaparybem na jakość życia pacjenta z wczesnym rakiem piersi [41].

Przy braku odpowiednich danych z badania OlympiA, wagi użyteczności określono poprzez mapowanie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 do indeksów EQ-5D. Wykorzystano dane dotyczące pacjentów z populacji wnioskowanej – dla tej populacji brakuje opublikowanych wag użyteczności.

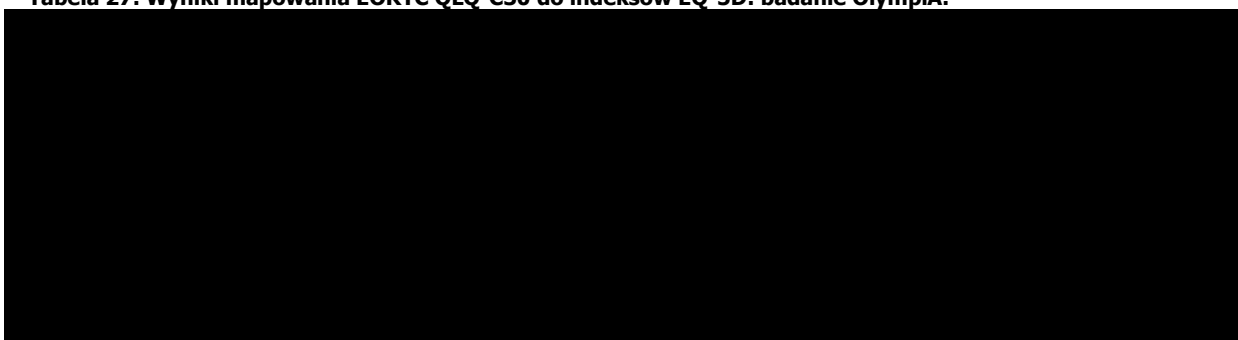
Niemniej jednak, ze względu na fakt, że dane EORTC QLQ-C30 były zbierane w badaniu OlympiA tylko co 6 miesięcy aż do nawrotu raka lub przez maksymalnie 2 lata przeżycia bez nawrotu, wagi użyteczności dla zdarzeń niepożądanych i nawrotów raka określono na podstawie zewnętrznych źródeł danych. Badanie OlympiA dostarczało informacji umożliwiających określenie wag użyteczności tylko dla stanu „iDFS”.

Mapowania dokonano z uwzględnieniem opublikowanych algorytmów wybranych pod kątem zbliżonych charakterystyk uczestników badań, służących do określenia algorytmu mapowania do charakterystyk pacjentów włączonych do badania OlympiA.

Zidentyfikowano dwa odpowiednie opublikowane algorytmy spełniające ww. warunki: Crott i Briggs (około 800 uczestników, mapowanie do EQ-5D, taryfy brytyjskie) [147] i Longworth i wsp. (771 uczestników, mapowanie do EQ-5D, taryfy brytyjskie) [123]. Algorytm Crotta i Briggsa [147] został wykorzystany w analizie podstawowej, ponieważ został opracowany na bardziej zbliżonej do badania OlympiA populacji chorych (lokalnie zaawansowany rak piersi vs rak piersi w różnym stadium w badaniu Longworth i wsp. [71]).

Wyniki mapowania przedstawiono poniżej.

Tabela 27. Wyniki mapowania EORTC QLQ-C30 do indeksów EQ-5D: badanie OlympiA.



Zmapowane wagi użyteczności były analizowane przy użyciu statystyk opisowych i modeli regresji z powtarzanymi pomiarami i efektem losowym na poziomie pacjenta. Analiza regresji została wykorzystana do określenia wpływu grupy badania i nawrotu na wagę użyteczności. Ta metoda uwzględnia powtarzane pomiary jakości życia przez pacjenta i zapewnia prawidłowe wyniki przy założeniu, że brakujące dane pojawiają się losowo.

Jako dane wejściowe do modelu uwzględniono wagi użyteczności otrzymane na podstawie modeli regresji, tj. po uwzględnieniu korelacji między powtarzanymi pomiarami jakości życia w badaniu OlympiA i korekty względem wyjściowej wagi życia i wystąpienia nawrotu u niektórych pacjentów w czasie pomiarów [124].

Analogicznie jak w przypadku analizy EORTC QLQ-C30, w badaniu OlympiA [80] nie zaobserwowano istotnej różnicy w wadze użyteczności pomiędzy wizytami [REDACTED]

[REDACTED] W badaniu OlympiA zebrano tylko kilka pomiarów jakości życia wśród uczestników po nawrocie raka, ponieważ badanie nie wymagało gromadzenia takich danych po nawrocie [80]. Wszelkie dane zebrane w tym okresie wykraczają poza zaplanowane pomiary i dlatego mogą podlegać błędowi selekcji.

Obliczone na podstawie danych z badania OlympiA średnie wagi użyteczności [redacted] były [redacted] od wag dla populacji generalnej Polski (kobiety w wieku 35-55 lat: od 0,89 do 0,94) [47], co może odzwierciedlać wpływ diagnozy raka, nawet bez nawrotów, na jakość życia.

Wyniki analizy regresji przedstawiono poniżej.

Tabela 28. Wyniki regresji wag użyteczności uczestników badania OlympiA (4424 pomiary w grupie 1532 pacjentów).

[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Średnia waga użyteczności stanu „iDFS” (tj. pomiarów dotyczących nawrotów), uśredniona po wszystkich grupach badania, wyniosła [redacted]

[redacted]
[redacted]

Brak wpływu nawrotu na wagę użyteczności był prawdopodobnie spowodowany ograniczeniami danych po nawrocie choroby (niezaplanowane zbieranie danych po nawrocie choroby, niska liczba pomiarów, prawdopodobny błąd selekcji). Tym samym do oceny wag użyteczności stanów po progresji choroby uwzględniono zewnętrzne źródła danych.

Przeprowadzono dodatkowe analizy regresji w celu oceny wpływu statusu receptorów hormonalnych na wagi użyteczności. [redacted]

[redacted]

Jak wspomniano w rozdziale 3.5.7., nie zidentyfikowano żadnych źródeł danych pozwalających określić wagi użyteczności pacjentów z HER2-/BRCA+ rakiem piersi. Wśród źródeł danych włączonych do opracowania, tylko badanie Lidgren i wsp. [128] raportowało wagi użyteczności, które mogą odpowiadać strukturze modelu. Niemniej jednak, w przypadku stanu „iDFS” zmapowane wartości wag użyteczności z badania OlympiA uznano za bardziej odpowiednie, ponieważ lepiej odzwierciedlają stan zdrowia pacjentów kwalifikujących się do leczenia olaparybem (HER2-/BRCA+, wysokie ryzyko).

Wyniki badania Lidgren i wsp. [128] były [REDACTED] do wyników badania OlympiA. Wśród uczestników badania Lidgren i wsp. [128] w pierwszym roku od diagnozy raka piersi (72 pacjentów) waga użyteczności wynosiła 0,696; wśród uczestników tego badania w pierwszym roku od wznowy lokalnej choroby oraz wśród uczestników w kolejnych latach od diagnozy raka piersi wynosiła 0,779. Pacjenci z wznową odległą (65 pacjentów) w badaniu Lidgren i wsp. [128] cechowali się wagą użyteczności wynoszącą 0,685.

Wśród innych badań uwzględniających ocenę EQ-5D, dotyczących wczesnego raka piersi [126], [127], [129], [131] waga użyteczności wczesnego raka piersi była określana w zakresie od 0,57 do 0,89.

Do przeglądu włączono również oceny NICE dla trastuzumabu emtanzyny (TA632 [132]), neratynibu (TA612 [133]) i pertuzumabu (TA569 [134]) oceniające wagi użyteczności wśród chorych z HER2+ rakiem piersi. W analizach przedkładanych NICE, wagi użyteczności stanu „iDFS” uzyskano na podstawie danych EQ-5D zebranych w badaniach klinicznych (badania KATHERINE dla trastuzumabu, ExteNET dla neratynibu, APHINITY dla pertuzumabu). Wartości te mieściły się w zakresie od 0,756 do 0,837.

W ww. analizach również nie dysponowano informacjami na temat wag użyteczności pacjentów po wznowie raka piersi. W analizach wykorzystano wyniki badań Lloyd i wsp. („*standard gamble*”, populacja generalna) [135] oraz badanie Lidgren i wsp. (EQ-5D, pacjenci) [128].

W analizie obydwu ww. źródła danych zostały uwzględnione. W analizie podstawowej uwzględniono, jednakże dane określone wśród pacjentów kwestionariuszem EQ-5D. Wykorzystane w analizie podstawowej badanie Lidgren i wsp. [128] zalecane jest również przez ekspertów z NICE do oceny wagi użyteczności stanu metastatycznego raka piersi [132].

Opierając się na założeniach poprzednich analiz dla wczesnego raka piersi (przede wszystkim raka piersi HER2+ [132], [133], [134]) oraz wynikach badania Lidgren i wsp. [128] (taka sama średnia waga użyteczności pacjentów bez wznowy, jak i po wznowie lokalnej), w opracowaniu uwzględniono taką samą wagę użyteczności stanu „iDFS” oraz stanu z wznową nieodległą.

W przeglądzie zidentyfikowano badanie Hudgens i wsp. [145] opisujące wyniki mapowania EORTC QLQ-C30 do EQ-5D na podstawie danych z badania III fazy dla erybuliny u pacjentów z niewyselekcjonowanym (HER2- lub HER2+) metastatycznym rakiem piersi.

W innym badaniu, Lloyd i wsp. [135] ocenili preferencje społeczne do różnych stanów klinicznych metastatycznego raka piersi przy użyciu metody „*standard gamble*”. Oceniane stany zdrowia obejmowały odpowiedź, stabilizację choroby, progresję chorobę i sześć typowych zdarzeń

niepożądanych związanych z chemioterapią. Badanie przeprowadzono wśród 94 członków populacji ogólnej Wielkiej Brytanii (w wieku 40 lat, 50% kobiet). Związek między stanem zdrowia a użytecznością oceniano za pomocą analizy regresji z efektami mieszanymi. Wyniki badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki badania Lloyd i wsp. [135].

	Parametr modelu regresji (SE)	Waga użyteczności
Wyraz wolny	0,008871 (0,3196)	-
Wiek	0,0239 (0,006946)	-
Choroba stabilna	-	0,715
Odpowiedź na leczenie	0,4063 (0,05521)	+0,075
Progresja choroby	-1,1477 (0,1031)	-0,272
Gorączka neutropeniczna	-0,6603 (0,08501)	-0,150
Biegunka i wymioty	-0,4629 (0,09229)	-0,103
Zespół ręka-stopa	-0,5184 (0,09929)	-0,116
Zapalenie jamy ustnej	-0,6634 (0,09929)	-0,151
Zmęczenie	-0,5142 (0,09929)	-0,114
Wypadanie włosów	-0,5086 (0,09929)	-0,114

Dostępne były również wyniki mapowania danych z badania OlympiAD (kwestionariusz EORTC QLQ-C30) do indeksów EQ-5D.

Przy mapowaniu rozpatrywano opublikowane algorytmy opracowane na podstawie danych dotyczących pacjentów z rakiem piersi, tj. wyniki badań: Crott i Briggs (około 800 uczestników, mapowanie do EQ-5D, taryfy brytyjskie) [147], Kim i wsp. (893 uczestników, w tym 149 koreańskich pacjentów z metastatycznym rakiem piersi, mapowanie do EQ-5D, taryfy koreańskie) [148] i Longworth i wsp. (771 uczestników, mapowanie do EQ-5D, taryfy brytyjskie) [123].

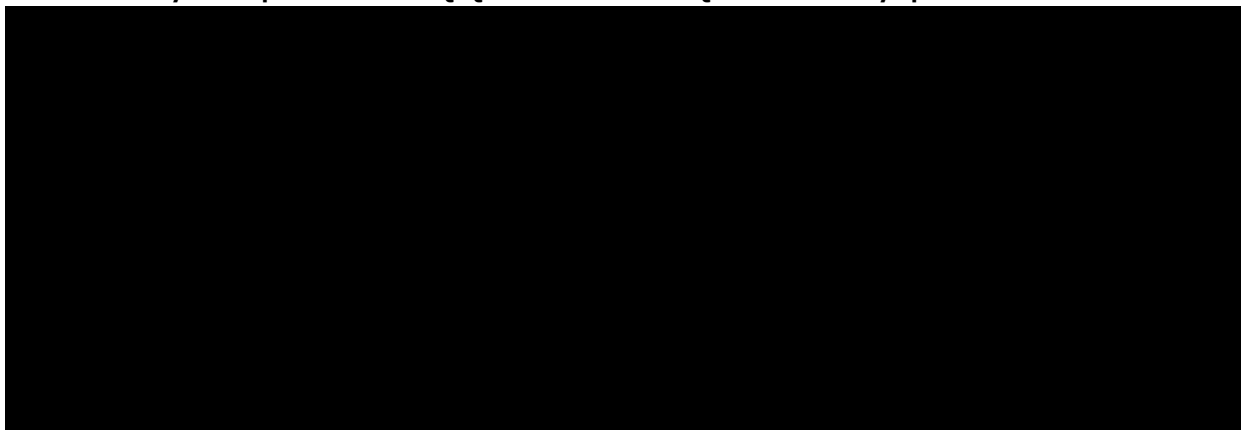
Mając na uwadze potencjalne różnice terapeutyczne i kulturowe, w analizie dla zaawansowanego lub przerzutowego raka uwzględniono wyłącznie algorytmy dotyczące europejskich populacji pacjentów: Crott i Briggs [147] i Longworth i wsp. [123].

W analizie podstawowej uwzględniono algorytm opracowany przez Crott i Briggs [147], ponieważ populacja badania OlympiAD w większym stopniu odpowiadała populacji pacjentów włączonych do badania Crott i Briggs [147] niż pacjentów włączonych do badania Longworth i wsp. [123] (podobny wiek, podobne regiony geograficzne uczestników).

Algorytm Longworth i wsp. [123] uwzględniono w analizie wrażliwości.

Wyniki mapowania przedstawiono poniżej.

Tabela 30. Wyniki mapowania EORTC QLQ-C30 do indeksów EQ-5D: badanie OlympiAD.



Średnia waga użyteczności w populacji badania OlympiAD wyniosła [redacted]. Była ona [redacted] ze średnią wagą wynoszącą 0,76 w badaniu Crott i Briggs [147] oraz zakresem wag użyteczności występującym w literaturze dla metastatycznego raka piersi (od 0,69 do 0,82).

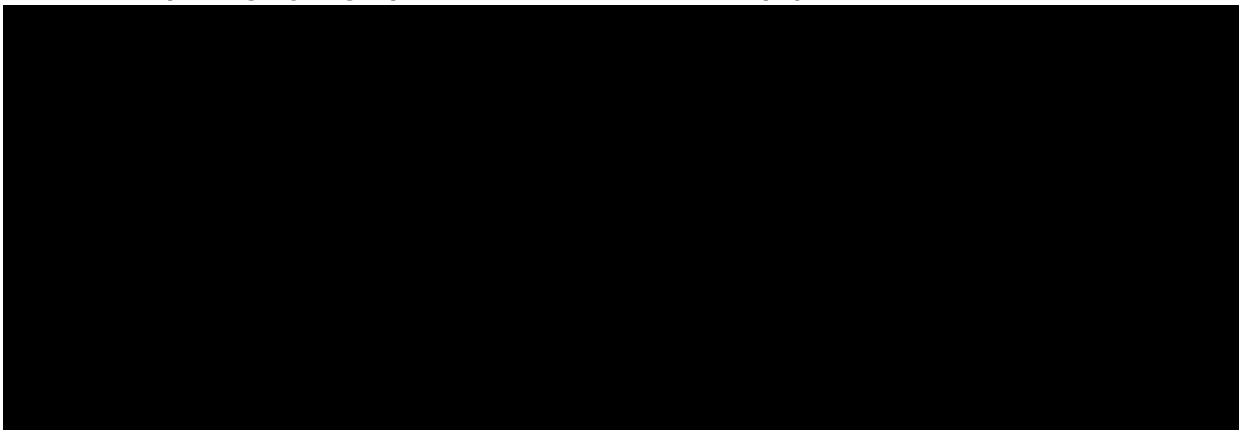
[redacted] średnia waga użyteczności w populacji badania OlympiAD mogła być związana z korzystniejszymi średnimi wynikami kwestionariusza QLQ-C30 w obrębie funkcjonowania emocjonalnego i bezsenności w porównaniu z w populacją badania Crott i Briggs [147]. Uważa się, że profil pacjentów z wnioskowanej populacji różni się od profilu ogółu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, biorąc pod uwagę ich młodszy wiek (40-50 lat vs 60-70 lat) i związaną z tym potencjalnie niższą częstość występowania chorób współistniejących związanych z wiekiem.



Przeprowadzono także analizę regresji z efektem losowym na poziomie pacjentów ze zmiennymi objaśniającymi: wyjściową wagą, grupą badania i stanem klinicznym (progresja vs brak progresji). Zgodnie z protokołem badania OlympiAD, dane QLQ-C30 zbierano do momentu progresji. Niemniej jednak, [redacted] dotyczyło pacjentów zaraz po zdiagnozowaniu progresji radiologicznej. Dane te, pomimo niskiej wiarygodności, zostały uwzględnione w o opracowaniu.

Wyniki regresji zaprezentowano poniżej.

Tabela 31. Wyniki regresji wag użyteczności uczestników badania OlympiAD.



W badaniu OlympiAD zbierano dane QLQ-C30 od randomizacji do progresji. W rezultacie wszelkie dane zebrane po progresji miałyby miejsce poza wizytami, które były wymagane zgodnie z protokołem. Wagi użyteczności wygenerowane z fazy po progresji okresu obserwacji badania OlympiAD nie mogą więc być uogólnione na całą populację ze względu na wysoce prawdopodobny błąd selekcji (nie wszystkie ośrodki lub pacjenci mieli możliwość wypełnienia kwestionariusza po progresji). Z tej przyczyny wyniki dotyczące wagi użyteczności progresji choroby należy traktować z ostrożnością.

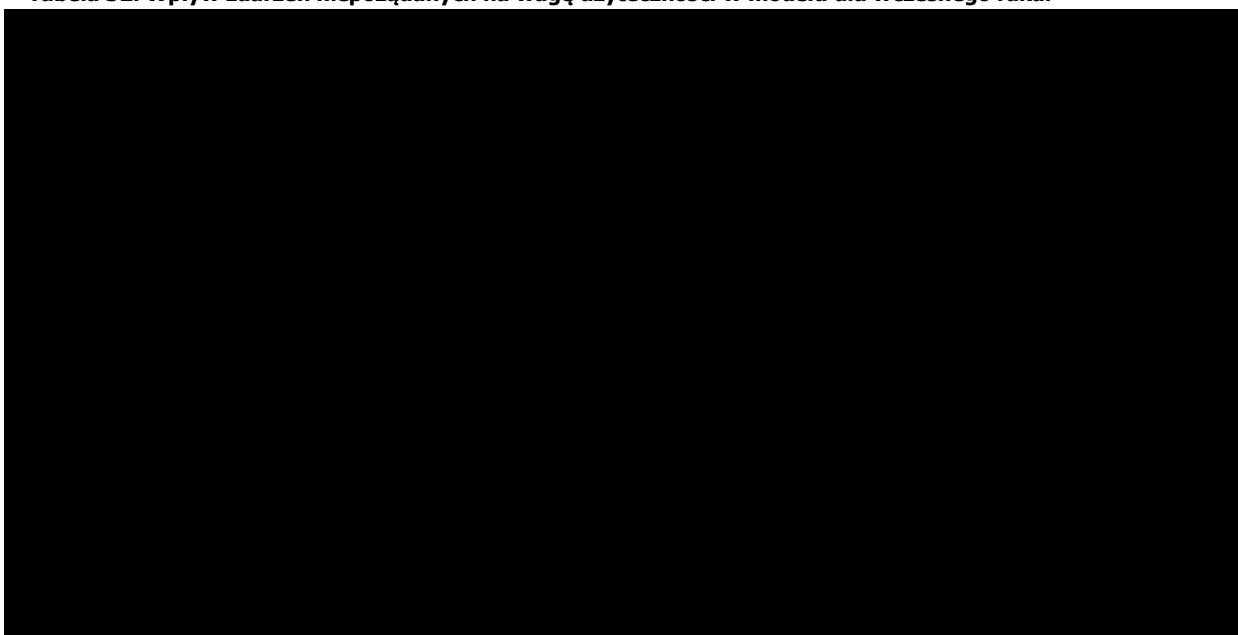
W analizie uwzględniono wagę użyteczności równą [REDACTED] do kalkulacji współczynników kosztów-użyteczności (ACUR) dla porównania olaparybu z talazoparybem. Mając na uwadze brak wpływu wagi użyteczności na wyniki i wnioski z tego porównania nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla tego parametru.

Uzyskane informacje z badania OlympiAD potwierdzają założenia i wagi użyteczności wykorzystane w modelu analizy kosztów-użyteczności, jeżeli pod uwagę weźmie się fakt, iż populacja pacjentów z

badania OlympiAD stanowi tylko niewielki odsetek pacjentów z nawrotem choroby w modelu dla wczesnego raka.

Pomimo faktu, że pomiędzy olaparybem a placebo nie zaobserwowano istotnej różnicy w jakości życia w badaniu OlympiA, w opracowaniu modelowano również wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia.

Tabela 32. Wpływ zdarzeń niepożądanych na wagę użyteczności w modelu dla wczesnego raka.



3.5.7.1. POPULACJA GENERALNA POLSKI

Ze względu na dożywotni horyzont czasowy, w opracowaniu uwzględniono obniżenie wag użyteczności wynikające ze starzenia się obserwowanej kohorty pacjentów. Okres obserwacji dostępnych badań klinicznych był zbyt krótki do oceny wpływu wieku. Wykorzystano więc dane dotyczące wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski [47].

Tabela 33. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47].

Grupa wieku	Mężczyźni	Kobiety
18-24	0,975	0,960
25-34	0,966	0,958
35-44	0,946	0,942
45-54	0,916	0,891
55-64	0,852	0,870
65-74	0,831	0,802
75+	0,767	0,712

Korektę wagi użyteczności z przyczyn starzenia się kohorty uwzględniono wyłącznie w modelu dla wczesnego raka. Model dla raka zaawansowanego lub przerzutowego nie uwzględniał możliwości takiej korekty ze względu na krótki okres dalszego przeżycia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem oraz znacznie wyższym obciążeniem choroby wśród pacjentów z rakiem zaawansowanym lub przerzutowym niż wśród pacjentów z wczesnym rakiem. Wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, komponenta wieku nie ma tak istotnego wpływu na wypadkową wagę użyteczności niż wśród pacjentów z wczesnym rakiem.

3.5.8. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

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

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

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

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

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

3.5.9. PODSUMOWANIE MODELOWANIA

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

Model zawiera nowe funkcje tablic dynamicznych. Może nie działać poprawnie w programie Excel w wersji 15 i wcześniejszych (zalecana jest aktualna wersja programu Excel dla kompilacji Microsoft 365). Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej

populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu oryginalnego). Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

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

3.6. OCENA KOSZTÓW

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

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) oraz aktualnych schematów postępowania wśród dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z obecnością mutacji w genie *BRCA*.

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

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

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego lub z perspektywy świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztów związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie: efektów klinicznych raportowanych w referencyjnych badaniach klinicznych OlympiA i OlympiAD, wyników porównania pośredniego olaparybu z talazoparybem [41],

przeprowadzanego modelowania oraz przeglądu dostępnej literatury dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszt leków refundowanych w Polsce określono na poziomie: średniego kosztu w Polsce we lutym 2023 roku [86] (dane dostępne w maju 2023 roku), aktualnego kosztu leku talazoparyb wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (niekompletne dane dotyczące kosztu z przetargów w maju 2022 [160], [161]) lub średniego kosztu w 2022 roku [160], [161] (tylko w przypadku *palbociclibum*) w przypadku leków szpitalnych oraz aktualnych cen wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] w przypadku leków nabywanych w aptece.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [63]-[73] (grudzień 2022).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30].

W opracowaniu uwzględniono algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania.

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

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu, jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelach dołączonych do niniejszego opracowania (arkusze: „TTx Unit costs”, „TTx Shares & Costs”, „DM costs”, „AdminMon costs” i „Dane PL”).

3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z rakiem piersi w Polsce. Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zebrano w grudniu 2022 roku i są one aktualne na dzień złożenia przez Wnioskodawcę wniosku refundacyjnego. Aktualizację danych przeprowadzono w maju 2023 roku.

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

Tabela 34. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Grupa	Kod	Nazwa	Koszt (NFZ)	Źródło
-	5.08.08.0000131	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu lub abemacyklibu lub alpelisybu lub talazoparybu	3 218,00 PLN	[72]
-	5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 PLN	[71]
-	5.03.00.0000116	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	481,00 PLN	[64]
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00 PLN	[65]
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00 PLN	[65]
J02	5.51.01.0009002	Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi *	6 613,00 PLN	[66]
J03E	5.51.01.0009050	Duże zabiegi w obrębie piersi > 65 r.ż.*	4 546,00 PLN	[66]
J03F	5.51.01.0009051	Duże zabiegi w obrębie piersi < 66 r.ż.*	3 838,00 PLN	[66]
J03O	5.51.01.0009056	Duże zabiegi w obrębie piersi < 66 r.ż. w rozpoznaniach nowotworów złośliwych*	5 719,00 PLN	[66]
-	5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11 560,00 PLN	[63]
-	5.53.01.0005001	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	649,00 PLN	[67]
-	5.08.05.0000171	Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych*	557,00 PLN	[70]
-	5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00 PLN	[70]
S07	5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00 PLN	[66]
F46	5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	1 830,00 PLN	[66]
H86	5.51.01.0008086	Choroby tkanek miękkich	1 653,00 PLN	[66]
S06	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988,00 PLN	[66]
D37F	5.51.01.0004062	Inne choroby układu oddechowego < 66 r.ż.	2 126,00 PLN	[66]

Grupa	Kod	Nazwa	Koszt (NFZ)	Źródło
S55F	5.51.01.0016066	Gorączka niejasnego pochodzenia < 66 r.ż.	1 594,00 PLN	[66]
A87	5.51.01.0001087	Inne choroby układu nerwowego	1 830,00 PLN	[66]

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii oraz koszty jednostkowe leków przedstawione poniżej.

Tabela 35. Uwzględnione koszty jednostkowe leków. W PLN.

Lek	Jednostka	Koszt (NFZ)	Koszt (pacjent)	Źródło
<i>carboplatinum</i>	1 mg	0,2051 PLN	0 PLN	[86]
<i>capecitabinum</i>	1 mg	0,0030 PLN	0 PLN	[86]
<i>cisplatinum</i>	1 mg	0,4807 PLN	0 PLN	[86]
<i>vinorelbinum (iv)</i>	1 mg	2,0189 PLN	0 PLN	[86]
<i>vinorelbinum (o)</i>	1 mg	4,0886 PLN	0 PLN	[86]
<i>paclitaxelum</i>	1 mg	0,3317 PLN	0 PLN	[86]
<i>gemcitabinum</i>	1 mg	0,0457 PLN	0 PLN	[86]
<i>docetaxelum</i>	1 mg	0,8049 PLN	0 PLN	[86]
<i>doxorubicinum (iv)</i>	1 mg	0,6109 PLN	0 PLN	[86]
<i>bevacizumabum (chemioterapia)</i>	1 mg	2,0689 PLN	0 PLN	[86]
<i>fulvestrantum</i>	1 mg	0,4027 PLN	0 PLN	[86]
<i>everolimusum</i>	1 mg	10,9747 PLN	0 PLN	[86]
<i>palbociclibum</i>	1 mg	2,28 PLN	0 PLN	[160], [161]
<i>Letrozolum</i>	1 mg	0,7382 PLN	0,0325 PLN	[37], [161]
<i>Anastrozolum</i>	1 mg	1,8408 PLN	0,2171 PLN	[37], [161]
<i>Tamoxifenum</i>	1 mg	0,0231 PLN	0,0000 PLN	[37], [161]
Talazoparyb	1 mg (kapsułki 0,25 mg)	884,98 PLN	0 PLN	[37]
Talazoparyb	1 mg (kapsułki 1,00 mg)	663,89 PLN	0 PLN	[37]

Koszt leków ambulatoryjnych został określony na podstawie kosztu oficjalnego tych leków wg aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] oraz danych sprzedażowych NFZ w 2022 roku [161]. Uwzględniono średni ważony rynkiem sprzedaży leków refundowanych koszt jednostkowy tych leków.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH LEKÓW

3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

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

[REDACTED]

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

Tabela 36. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Lynparza® 150/100 mg, 56 tabletek.

[REDACTED TABLE]

[REDACTED]

3.6.2.2. KOSZT TESTU NA *BRCA*, WYDAWANIA I MONITOROWANIA LECZENIA OLAPARYBEM

Mając na uwadze doustną drogę podania wnioskowanej technologii koszt podawania/wydawania leków Lynparza® w ramach proponowanego programu określono z uwzględnieniem porady ambulatoryjnej

rozliczanej co miesiąc. Uwzględniono koszt porady na poziomie kosztu świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (5.08.07.0000004; 108,16 PLN) [71].

Przy ocenie kosztów monitorowania leczenia olaparybem rozważano uwzględnienie kosztu diagnostyki leczenia olaparybem raka piersi na poziomie:

- kosztu diagnostyki stosowania olaparybu w leczeniu raka jajnika (4 282,40 PLN w 1. Roku leczenia oraz 2 748,40 PLN rocznie w kolejnych latach [72]);
- kosztu diagnostyki leczenia HER2-dodatniego raka piersi (3 210,60 PLN do 3 273,00 PLN rocznie [72]);
- kosztu diagnostyki w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu lub abemacyklibu lub alpelisybu lub talazoparybu (3 218,00 PLN rocznie [72]).

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono koszt diagnostyki na poziomie kosztu diagnostyki stosowania talazoparybu w leczeniu zaawansowanego raka piersi (produkt rozliczeniowy o kodzie 5.08.08.0000131; 3 218 PLN rocznie) [72]. Z wysokim prawdopodobieństwem objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie związane z przypisaniem takiego samego ryczału za diagnostykę, jak w przypadku aktualnie refundowanego inhibitora PARP w leczeniu raka piersi.

Łącznie koszt podawania/wydania i monitorowania olaparybu określono na poziomie 376,33 PLN co miesiąc.

W ramach analizy podstawowej, w grupie pacjentów stosujących inhibitor PARP (olaparyb w leczeniu wczesnego raka, olaparyb w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka, talazoparyb w leczeniu zaawansowanego raka) uwzględniono dodatkowo koszt przeprowadzenia testów genetycznych na obecność mutacji w genie *BRCA*.

Analogicznie jak w przypadku pozostałych analiz dla olaparybu (por. <https://bipold.aotm.gov.pl/>), koszt jednego testu *BRCA* przyjęto na poziomie kosztu świadczenia 5.53.01.0005001 („Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych”; 649,00 PLN) [67].

W opracowaniu uwzględniono koszt testów genetycznych przeprowadzanych w celu wykrycia pacjenta z mutacją *BRCA*. W tym celu na podstawie odwrotności odsetka występowania mutacji *BRCA+* w populacji chorych rekrutowanych do badań OlympiA i OlympiAD określono liczbę osób, które należy przetestować w celu wykrycia jednego pacjenta z mutacją.

W modelu dla wczesnego raka uwzględniono odsetek pacjentów z mutacją w genie *BRCA* na poziomie:

■ (zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet [159]; wykorzystano dane wnioskodawcy

przekazane wraz z materiałami do zlecenia i stanowiące dodatkowa analizę danych opisanych w badaniu [60]). Obliczona na podstawie ww. danych liczba chorych, których należy przetestować w celu wykrycia jednego pacjenta z mutacją wyniosła [REDACTED]

Mając na uwadze, iż koszt testów *BRCA* nie stanowi kosztu różniącego olaparyb i talazoparyb, w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi wykorzystano taki sam koszt testów na obecność *BRCA*, jak w przypadku wczesnego raka.

Na podstawie powyższych informacji wypadkowy koszt testów na obecność mutacji *BRCA* określono na poziomie [REDACTED]

3.6.2.3. KOSZT KOMPARATORÓW

W przypadku komparatora dla wnioskowanej technologii stosowanej w leczeniu pacjentów z subpopulacją wczesnego raka wysokiego ryzyka (obserwacji) nie uwzględniono dodatkowych kosztów – uwzględniono wyłącznie koszty dodatkowej opieki na takim samym poziomie, jak w grupie wnioskowanej technologii (por. rozdział 3.6.5.).

W przypadku komparatora dla wnioskowanej technologii stosowanej w leczeniu pacjentów z subpopulacją zaawansowanego lub przerzutowego raka uwzględniono wyłącznie koszt talazoparybu, jako koszt różniący porównywane schematy leczenia.

Talazoparyb został objęty refundacją od 1 listopada 2022 roku. W ramach analizy uwzględniono koszt talazoparybu określony na podstawie informacji z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37].

Zidentyfikowano jedynie wstępne informacje na temat kosztów refundacji talazoparybu w 2022 roku [160], [161]. Talazoparyb został objęty refundacją od 1 listopada 2022 roku [37]. Tym samym dostępne dane refundacyjne dotyczą mniej niż 2 miesięcy leczenia 5 pacjentów wyłącznie prezentacją leku Talzenna® z kapsułkami o mocy 1 mg [160], [161].

Dane te mogą wskazywać na niedoszacowany koszt talazoparybu ze względu na brak informacji dotyczących kosztu prezentacji leku Talzenna® z kapsułkami o mocy 0,25 mg (prezentacje nie cechują się liniową zależnością ceny i zawartości [37]) oraz potencjalny RSS dla talazoparybu obniżający koszt całkowity leczenia w pierwszych cyklach jego stosowania (np. darmowe lub tańsze opakowania w pierwszych miesiącach leczenia). Na tej podstawie redukcja kosztu talazoparybu wynikająca z danych [160], [161] (36,2%) została uwzględniona wyłącznie w analizie wrażliwości.

Informacje uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiono poniżej.

Tabela 37. Koszt talazoparybu [37].

	Liczba mg w kapsułce	Liczba kapsułek w opakowaniu	Koszt opakowania	Koszt 1 mg
Talazoparyb	0,25	30	6 637,33 PLN	884,98 PLN
	1,00	30	19 916,74 PLN	663,89 PLN

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.2. wśród pacjentów ze zredukowaną dawką dobową (0,75, 0,50 lub 0,25 mg/d) wykorzystano koszt jednostkowy talazoparybu na poziomie 884,98 PLN za 1 mg, a w okresie stosowania standardowej dawki talazoparybu (1 mg/d) uwzględniono koszt jednostkowy tego leku na poziomie 663,89 PLN za 1 mg.

Poza kosztem inhibitora PARP (olaparyb lub talazoparyb), w analizie minimalizacji kosztów uwzględniono dodatkowo koszt realizacji programu lekowego (koszt wydania leku oraz koszt diagnostyki). Koszt ten był taki sam dla obydwu interwencji.

3.6.3. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

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

Uwzględnione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3+.

	Koszt (NFZ)	Opis
Niedokrwistość/anemia	2 988,00 PLN	S06 [66], podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/
Mdłości/nudności	1 830,00 PLN	F46 [66]
Wymioty	1 830,00 PLN	F46 [66]
Zmęczenie	1 653,00 PLN	H86 [66]
Biegunka	1 830,00 PLN	F46 [66]
Neutropenia	2 988,00 PLN	S06 [66], podstawowe rozpoznanie ICD-10: D70; http://jgp.uhc.com.pl/
Wzrost aminotransferazy alaninowej	2 988,00 PLN	S07 [66], jak dla trombocytopenii - podstawowe rozpoznanie ICD-10: D69.6; http://jgp.uhc.com.pl/
Leukopenia	2 988,00 PLN	S06 [66], jak dla trombocytopenii - podstawowe rozpoznanie ICD-10: D69.6; http://jgp.uhc.com.pl/
Ból pleców	1 830,00 PLN	A87 [66], podstawowe rozpoznanie ICD-10: M54; http://jgp.uhc.com.pl/

3.6.4. KOSZT KOLEJNYCH LINII LECZENIA

W modelu dla wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka uwzględniono koszt radioterapii pacjentów oraz zabiegu chirurgicznego, jeżeli jest wykonywany.

Oceny kosztu ww. zabiegów dokonano na podstawie wcześniejszych analiz przedkładanych AOTMiT [78]; wycenę poszczególnych produktów rozliczeniowych określono na podstawie [63] i [66].

Koszt radioterapii określono na poziomie kosztu produktu o kodzie 5.07.01.0000023 „Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)”, wynoszący 11 560,00 PLN [63].

Koszt zabiegów chirurgicznych określono na podstawie grup JGP: J02 5.51.01.0009002 „Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi”, J03E 5.51.01.0009050 „Duże zabiegi w obrębie piersi > 65 r.ż.”, J03F 5.51.01.0009051 „Duże zabiegi w obrębie piersi < 66 r.ż.” i J03O 5.51.01.0009056 „Duże zabiegi w obrębie piersi < 66 r.ż. w rozpoznaniach nowotworów złośliwych” [66].

Informacje na temat liczby hospitalizacji w ww. grupach w 2020 roku (grupa J03O nie była rozliczana w 2020 roku) [48] wykorzystano do oceny średniego kosztu zabiegu wśród pacjentów z niemietastatyczną wznową nowotworu.

Mając na uwadze potrzebę bardziej kompleksowego podejścia do leczenia pacjentów z chorobą uogólnioną, wśród pacjentów z metastatyczną wznową raka uwzględniono grupę J03O w miejsce grup J03E i J03F, zachowując taki sam udział grupy J02.

Kalkulacja średniego zabiegu chirurgicznego została przedstawiona poniżej.

Tabela 39. Koszt leczenia chirurgicznego wznowy nowotworu w modelu dla raka wczesnego.

Grupa	Koszt (NFZ) [66]	Liczba hospitalizacji w 2020 [48]
J02	6 613,00 PLN	14 218
J03E	4 546,00 PLN	1 088
J03F	3 838,00 PLN	2 104
J03O	5 719,00 PLN	0
Średni koszt – wznowa niemietastatyczna		6 148,47 PLN
Średni koszt – wznowa metastatyczna		6 449,09 PLN

W modelu uwzględniono koszt kolejnych linii leczenia oparty na stosowaniu: chemioterapii (gemcytabina, kapecytabina, winorelbina, cisplatyna, docetaksel, paklitaksel, karboplatyna, doksorubicyna),

bewacyzumabu, ewerolimusu, fulwestrantu i/lub palbocyklibu, z lub bez terapii hormonalnej (letrozol, anastrozol lub tamoksifen – dotyczy wyłącznie podgrupy pacjentów HR+).

Uwzględniono koszty leków oraz koszt podawania leków, przyjmując, że monitorowanie leczenia odbywać się będzie w trakcie standardowych konsultacji z lekarzem (dodatkowa opieka) lub przed kolejnym podaniem leku i nie będzie generowało dodatkowego kosztu.

Koszt leków refundowanych w Polsce określono na poziomie: średniego kosztu w Polsce w czerwcu 2022 roku [86] (dane dostępne we wrześniu 2022 roku) lub średniego kosztu w I półroczu 2022 roku [155], [156] (tylko w przypadku *palbociclibum*) w przypadku leków szpitalnych oraz aktualnych cen wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] w przypadku leków nabywanych w aptece. Przy ocenie średniego kosztu leków aptecznych uwzględniono dane sprzedażowe NFZ w I półroczu 2022 roku [155].

Wykorzystane dane przedstawiono w tabeli 35.

W przypadku leków stosowanych w programie lekowym (palbocyklib) uwzględniono zarówno koszt diagnostyki (produkt 5.08.08.0000131 o koszcie rocznym 3 218,00 PLN [72]), jak i koszt podawania/wydawania leku (co miesiąc: 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” o koszcie 108,16 PLN [71]).

Koszt podawania pozostałych leków określono na podstawie załącznika [70] do zarządzenia Prezesa NFZ. Przyjęto, że doustne preparaty nie generują kosztu podawania, a preparaty dożylnie wymagające standardowego podawania oraz preparaty podawane podskórnym przez personel medyczny generują koszt na poziomie kosztu produktu nr 5.08.05.0000175 „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” (390 PLN za podanie [70]). W przypadku przedłużonego i/lub skomplikowanego podawania dożylnego (paklitaksel, docetaksel, cisplatyna, karboplatyna lub bewacyzumab) uwzględniono koszt na poziomie kosztu produktu o kodzie 5.08.05.0000171 „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych” (557 PLN za osobodzień [70]).

Odsetek wykorzystania i dawkowanie poszczególnych schematów przedstawiono w rozdziale 3.5.2.

3.6.5. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

W analizie dla wczesnego raka piersi uwzględniono koszt standardowej terapii wspomagającej (leczenie hormonalne do 5 lat) oraz standardową opiekę medyczną uwzględniającą konsultacje lekarskie

(rozliczane z niektórymi badaniami, np. mammografią w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej [65]) i odrębne badania diagnostyczne (np. tomografia komputerowa).

Zarówno odsetek wykonywanych badań, jak i ich częstotliwości, określono na podstawie założeń modelu oryginalnego (warunki brytyjskie). Zmodyfikowano wyłącznie sposób wyceny poszczególnych świadczeń celem dostosowania ich kosztu do warunków polskich (mammografia w warunkach polskich rozliczana jest łącznie z konsultacją lekarską; nie uwzględniono odrębnego kosztu tego świadczenia, ale uwzględniono wyższy koszt jednostkowy konsultacji – grupę W12 w miejsce W11 [65]).

W badaniu OlympiA pacjenci z HER2-/HR+ rakiem mogli kontynuować terapię hormonalną. Spośród pacjentów z rakiem HER2-/HR+ 86,9% pacjentów leczonych olaparybem (146 z 168) i 92,4% pacjentów otrzymujących placebo (145 z 157) przyjmowało leczenie hormonalne (tamoksyfen, anastrozol lub letrozol).

W modelu uwzględniono, że pacjenci z HER2-/HR+ rakiem piersi otrzymują uzupełniającą terapię hormonalną do czasu nawrotu choroby, zgonu lub zakończenia 5-letniego okresu leczenia. Odsetek pacjentów otrzymujących uzupełniającą terapię hormonalną oparto na danych badania OlympiA (połączone grupy badania: 90%, 291 z 325).

Udział poszczególnych opcji terapeutycznych był modelowany na podstawie odsetka pacjentów poddawanych terapii towarzyszącej w badaniu OlympiA (131 otrzymywało tamoksyfen, 79 otrzymywało letrozol i 57 otrzymywało anastrozol).

Przyjęto, że wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej do monitorowania i podawania terapii hormonalnych nie generuje dodatkowego kosztu i przeprowadzane jest w obrębie standardowej opieki medycznej (rutynowych konsultacji ze specjalistą).

Tabela 40. Koszt towarzyszącej terapii hormonalnej stanu „iDFS” modelu dla wczesnego raka piersi.

		Dobowa dawka	Miesięczny koszt
Letrozol		2,5 mg/d	56,17 PLN
Anastrozol		1 mg/d	56,03 PLN
Tamoksyfen		20 mg/d	14,08 PLN

W oparciu o [redacted] [redacted] średni ważony koszt leczenia towarzyszącego na cykl (30,4375 dnia) wyniósł 5,81 PLN.

Standardowa opieka medyczna w analizie dla wczesnego raka piersi obejmowała konsultacje lekarskie oraz badania. Uwzględniono dane dotyczące zużycia zasobów medycznych, które wykorzystano w analizach dla warunków brytyjskich [132], [134]. Wykorzystane zużycie zasobów medycznych w modelu (dane brytyjskie) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Zużycie zasobów medycznych standardowej opieki w modelu dla wczesnego raka piersi.

	Liczba na miesiąc					Koszt jednostkowy	Źródło
	„iDFS” (0-11 mies.)	„iDFS” (12-59 mies.)	„iDFS” (60+ mies.)	Wznowa nieodległa	Wznowa odległa		
Wizyta u specjalisty	-	0,08	0,08	-	1,00	44,00 PLN	W11 [65]
Tomografia komputerowa	-	-	-	0,06	0,06	481,00 PLN	[64]
Wizyta onkologiczna	0,17	-	-	0,17	1,00	75,00 PLN	W12 [65]
Mammogram	0,08	0,08	-	0,08	-	0,00 PLN	W koszcie W12

Miesięczny koszt standardowej opieki określono na poziomie: 12,50 PLN w trakcie pierwszych 12. Miesiący w stanie „iDFS”, 3,67 PLN w trakcie kolejnych (13+) miesięcy w stanie „iDFS”, 42,56 PLN po wznowie nieodległej oraz 149,06 PLN po wznowie odległej.

3.6.6. KOSZT OPIEKI KOŃCA ŻYCIA

Mając na uwadze horyzont czasowy analizy, obejmujący czas trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz brakujące informacje dotyczące szczegółowych wyliczeń kosztu opieki końca życia w Polsce, w analizie pominięto tę kategorię kosztową.

Brak tego kosztu można traktować jako podejście konserwatywne, gdyż ze względu na dyskontowanie efektów i kosztów w analizie, związane z opóźnieniem przedłużenie życia chorych wiązałyby się z nieznacznie niższym zdyskontowanym sumarycznym kosztem opieki końca życia względem komparatora.

3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (m.in. lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1] oraz 5% przy ocenie wpływu, dopełniającego do poprzedniego scenariusza, wzrostu stóp dyskontowych. W przypadku

analizy minimalizacji kosztów dyskontowanie uwzględniono wyłącznie w horyzoncie czasowym przekraczającym 1 rok.

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

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

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

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 42. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza	
Analiza dla wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka		
1SA 00	Analiza podstawowa/aktualne wyniki	
1SA 01	Horyzont czasowy	30
1SA 02		60
1SA 03	Stopy dyskontowe: $\pm 100\%$	-100% (0% dla obydwu [1], [3])
1SA 04		+100%
1SA 05	Charakterystyki wejściowe pacjentów: 95% CI	95% LCI
1SA 06		95% UCI
1SA 07	Uwzględniony koszt niewykorzystanych części leków IV I SC	
1SA 08	Brak kosztu testu <i>BRCA</i>	
1SA 09	Uwzględniony koszt olaparybu w grupie komparatora po wznowie nowotworu	
1SA 10	Wczesna lub późna wznowa - miesiąc różnicujący	12
1SA 11		36
1SA 12	Brak wznowy po mies.: 48 - brak	48
1SA 13		brak
1SA 14	Model przeżycia bez wznowy (olaparyb): opcjonalne rozkłady	<i>Exponential</i>
1SA 15		<i>Weibull</i>
1SA 16		<i>Loglogistic</i>
1SA 17		<i>Gompertz</i>
1SA 18		<i>Lognormal</i>
1SA 19		<i>Generalized Gamma</i>
1SA 20		<i>Gamma</i>
1SA 21		<i>Exponential</i>
1SA 22	Model przeżycia bez wznowy (placebo): opcjonalne rozkłady	<i>Weibull</i>
1SA 23		<i>Loglogistic</i>
1SA 24		<i>Gompertz</i>

Nr	Opis scenariusza	
1SA 25		<i>Lognormal</i>
1SA 26		<i>Generalized Gamma</i>
1SA 27		<i>Gamma</i>
1SA 28	Taki sam odsetek wznowy wczesnej w obydwu grupach	
1SA 29	% wznowy wczesnej (olaparyb): 95% CI	95% LCI
1SA 30		95% UCI
1SA 31	% wznowy wczesnej (placebo): 95% CI	95% LCI
1SA 32		95% UCI
1SA 33	SMR: 95% CI	95% LCI
1SA 34		95% UCI
1SA 35	Model przeżycia bez przerzutów po wznowie (TP4): opcjonalne rozkłady	<i>Exponential</i>
1SA 36		<i>Weibull</i>
1SA 37		<i>Loglogistic</i>
1SA 38		<i>Gompertz</i>
1SA 39		<i>Lognormal</i>
1SA 40		<i>Generalized Gamma</i>
1SA 41		<i>Gamma</i>
1SA 42	Model przeżycia bez zgonu (TP5): opcjonalne rozkłady	<i>Exponential</i>
1SA 43		<i>Weibull</i>
1SA 44		<i>Loglogistic</i>
1SA 45		<i>Gompertz</i>
1SA 46		<i>Lognormal</i>
1SA 47		<i>Generalized Gamma</i>
1SA 48		<i>Gamma</i>
1SA 49	Model przeżycia bez zgonu po wczesnej wznowie (TP6): opcjonalne rozkłady	<i>Exponential</i>
1SA 50		<i>Weibull</i>
1SA 51		<i>Loglogistic</i>
1SA 52		<i>Gompertz</i>
1SA 53		<i>Lognormal</i>
1SA 54		<i>Generalized Gamma</i>
1SA 55		<i>Gamma</i>
1SA 56	Takie same prawdopodobieństwo zgonu obydwu ramion	
1SA 57	Model przeżycia bez zgonu po późnej wznowie (TP7): opcjonalne rozkłady	<i>Exponential</i>
1SA 58		<i>Weibull</i>
1SA 59		<i>Loglogistic</i>
1SA 60		<i>Gompertz</i>
1SA 61		<i>Lognormal</i>
1SA 62		<i>Generalized Gamma</i>
1SA 63		<i>Gamma</i>
1SA 64	Koszt radioterapii i chirurgii: $\pm 50\%$	-50%
1SA 65		+50%
1SA 66	% przyjętych tabletek Lynparza: 95% CI	95% LCI
1SA 67		95% UCI
1SA 68	Perspektywa wspólna	
1SA 69	Odsetek radioterapii, zabiegi chirurgiczne: 95% CI	95% LCI
1SA 70		95% UCI

Nr	Opis scenariusza	
1SA 71	Liczba kolejnych linii.: 95% CI	95% LCI
1SA 72		95% UCI
1SA 73	Koszt podawania leków: ±50%	-50%
1SA 74		+50%
1SA 75	Koszt testu - liczba pacjentów: ±50%	-50%
1SA 76		+50%
1SA 77	Koszt opieki medycznej: ±50%	-50%
1SA 78		+50%
1SA 79	Koszt zdarzeń niepożądanych: ±50%	-50%
1SA 80		+50%
1SA 81	Ryzyko zdarzeń niepożądanych: 95% CI	95% LCI
1SA 82		95% UCI
1SA 83	TTD olaparybu: 95% CI	95% LCI
1SA 84		95% UCI
1SA 85	Waga stanu iDFS - opcjonalne dane	<i>OlympiA - Longworth mapping</i>
1SA 86		<i>Lidgren et al. 2007</i>
1SA 87	Waga wznowy niemetastatycznej - opcjonalne dane	<i>Lidgren et al. 2007</i>
1SA 88	Waga wznowy metastatycznej - opcjonalne dane	<i>Lloyd et al.</i>
1SA 89	Brak wpływu wieku na wagi użyteczności	
1SA 90	Utrata użyteczności - zdarzenia niepożądane: ±50%	-50%
1SA 91		+50%
1SA 92	Waga użyteczności stanu iDFS: 95% CI	95% LCI
1SA 93		95% UCI
1SA 94	Waga użyteczności wznowy niemetastatycznej 95% CI	95% LCI
1SA 95		95% UCI
1SA 96	Waga użyteczności wznowy metastatycznej 95% CI	95% LCI
1SA 97		95% UCI
Analiza dla zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi		
2SA 00	Analiza podstawowa	
2SA 01	Horyzont czasowy	1 miesiąc
2SA 02		60 miesięcy
2SA 03	Stopy dyskontowe = 0	
2SA 04	% z redukcją dawki talazoparybu: 95% CI	46,3%
2SA 05		57,9%
2SA 06	Brak redukcji dawki talazoparybu	
2SA 07	Liczba tygodni do redukcji dawki talazoparybu: 95% CI	17,1
2SA 08		30,9
2SA 09	Odsetek przyjętych dawek olaparybu: 95% CI	72,6%
2SA 10		100,0%
2SA 11	Dane TTD dotyczące subpopulacji badania OlympiAD	<i>Total Population</i>
2SA 12		<i>TNBC</i>
2SA 13		<i>HR-positive</i>
2SA 14		<i>1L Trt (IVRS)</i>
2SA 15		<i>2L+ Trt (IVRS)</i>
2SA 16		<i>1L Trt (eCRF)</i>

Nr	Opis scenariusza	
2SA 17		<i>2L+ Trt (eCRF)</i>
2SA 18	Opcjonalne rozkłady TTD	<i>Exponential</i>
2SA 19		<i>Gompertz</i>
2SA 20		<i>Log-logistic</i>
2SA 21		<i>Log normal</i>
2SA 22		<i>Weibull</i>
2SA 23		<i>Generalised Gamma</i>
2SA 24		RR wystąpienia zdarzeń niepożądanych: 95% CI
2SA 25	95% UCI	
2SA 26	Brak różnic ryzyku zdarzeń niepożądanych pomiędzy inhibitorami PARP	
2SA 27	Koszt talazoparybu obniżony o 36,2% (wstępne, niepełne dane refundacyjne [160], [161])	

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Przy parametrach, dla których nie zidentyfikowano zakresu zmienności (np. kosztów jednostkowych dla których nie zidentyfikowano opcjonalnych wartości) przyjęto błąd standardowy na poziomie 25% wartości podstawowej. 95% CI dla tych wartości określa zakres zmienności na poziomie około $\pm 50\%$ wartości podstawowej. W takim zakresie testowano te parametry w celu zbadania ich wpływu na wnioski.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen wnioskowanej technologii, stóp dyskontowych, kosztów jednostkowych zasobów medycznych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w modelach analiz ekonomicznych).

W przypadku analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości [1].

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

Tabela 43. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu analiz	Wytyczne AOTMiT [1]
Próg opłacalności	175 926 PLN za dodatkowy QALY	Wytyczne AOTMiT [1]
Założenia – subpopulacja zaawansowanego raka	Olaparyb: uwzględniono pominięte dawki; talazoparyb: uwzględniono redukcję dawki leku. Długość stosowania leków TTD z badania OlympiAD. Brak różnicy w efektach zdrowotnych i długości stosowania leków; uwzględniono potencjalne różnice w bezpieczeństwie leków. Ocena kosztów leczenia z częstotliwością miesięczną.	Analiza kliniczna [41], założenia, OlympiAD, EMBRACE
Założenia – subpopulacja wczesnego raka	Ocena prawdopodobieństw przejść między stanami była dokonywana niezależnie od innych przejść. Uwzględniono dodatkowy efekt wnioskowanej technologii pod postacią: przedłużenia iDFS ze stopniowym zanikaniem dodatkowego efektu (TP1, TP2), zmiany odsetka wznowy nieodległej i części świadczeń medycznych, ale także niekorzystnego skrócenia czasu do zgonu wśród pacjentów z wczesną wznową odległą (TP6). Stały udział odległej i nieodległej wznowy wśród zdarzeń iDFS. Przyjęto brak istotnego ryzyka nawrotu wśród pacjentów w stanie iDFS przez >5 lat. Ryzyko zgonu wznowy odległej zależy od czasu wystąpienia wznowy (wczesna vs późna). Długość stosowania leków: dane Kaplan-Meier dla TTD (olaparyb). Koszt kolejnych linii leczenia – uproszczona kalkulacja na podstawie średniej długości danej linii leczenia. Pacjenci leczeni olaparybem nie doświadczają pogorszenia wagi użyteczności w porównaniu z obserwacją (zgodnie z danymi EORTC QLQ-C30 z OlympiA i odpowiednim wagami użyteczności określonymi w ramach mapowania). Cykl 1 miesiąc, z korektą połowy cyklu.	Model oryginalny, założenia, OlympiA
Cena Lynparza		Wnioskodawca
Dawkowanie wnioskowanej technologii	4 tabletki na dobę. % przyjętych tabletek: 96,1% (wczesny rak) lub 96,6% (zaawansowany lub przerzutowy rak).	[57], OlympiA, OlympiAD
Dawkowanie talazoparybu	Dawka podstawowa: 1 mg/d. Redukcja dawki u 52,1% po 135,1 dniach leczenia. Zredukowana dawka (od razu): 0,75 mg/d u 47,3%; 0,5 mg/d u 39,2% i 0,25 mg/d u 13,5% przez połowę dalszego okresu leczenia.	[41], EMBRACE, założenia
Wyjściowa charakterystyka pacjentów	Rozdział 2.4., w tym tabela 2.	OlympiA, OlympiAD
Perspektywa ekonomiczna	Płacnia publicznego = wspólna (rozdział 3.3.)	Założenie
Typ modelu	Wczesny rak: model kohortowy Markowa. Zaawansowany lub przerzutowy rak: model przeżycia na leczeniu oparty na danych TTD, bez aspektów nieróżniących (kolejne linie leczenia, konsekwencje dyskontynuacji leczenia).	Założenia, modele oryginalne, OlympiA, OlympiAD

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
Parametry TTD	[REDACTED]	Założenia, modele oryginalne, OlympiA, OlympiAD
Kolejne linie leczenia	Wczesny rak: radioterapia, zabieg chirurgiczny, farmakoterapia. Zaawansowany lub przerzutowy rak: pominięto (aspekt nie różni się między porównywanymi lekami) Rozdział 3.5.2.	Założenia, modele oryginalne, OlympiA, OlympiAD, Analiza kliniczna [41]
Wczesny rak: prawdopodobieństwo zgonu ze stanu „iDFS” (TP3)	Zależne od wieku i płci ryzyko zgonu powiększone 1,46-krotnie do poziomu wśród osób z mutacjami <i>BRCA</i> (rozdział 3.5.3.1. i rozdział 3.5.3.3.)	Tablice trwania życia [46]; Mai i wsp. [97]
Wczesny rak: prawdopodobieństwo nawrotu ze stanu „iDFS” (TP1 i TP2)	[REDACTED]	OlympiA, założenia
Wczesny rak: prawdopodobieństwa przejść wśród pacjentów z nieodległym nawrotem choroby (TP4 i TP5)	[REDACTED]	OlympiA, założenia
Wczesny rak: prawdopodobieństwa zgonu wśród pacjentów z wczesnym odległym nawrotem choroby (TP6)	[REDACTED]	OlympiA, założenia
Wczesny rak: prawdopodobieństwa zgonu wśród pacjentów z późnym odległym nawrotem choroby (TP7)	[REDACTED]	OlympiAD (tylko 1. linia), Collins i wsp. [96]
Ryzyko zdarzeń niepożądanych	Wczesny rak (Tabela 25.); zaawansowany lub przerzutowy rak (Tabela 26.)	OlympiA, OlympiAD, Analiza kliniczna [41]
Wagi użyteczności	[REDACTED]	OlympiA, Lidgren i wsp. [128], [47] OlympiAD

Parametr / założenie	Wartość parametru					Źródło
Koszt jednostkowy leków refundowanych	Lek	Jednostka	Koszt (NFZ)	Koszt (pacjent)	Źródło	[37], [79], [86], [160], [161]
	<i>carboplatinum</i>	1 mg	0,2051 PLN	0 PLN	[86]	
	<i>capecitabinum</i>	1 mg	0,0030 PLN	0 PLN	[86]	
	<i>cisplatinum</i>	1 mg	0,4807 PLN	0 PLN	[86]	
	<i>vinorelbinum (iv)</i>	1 mg	2,0189 PLN	0 PLN	[86]	
	<i>vinorelbinum (o)</i>	1 mg	4,0886 PLN	0 PLN	[86]	
	<i>paclitaxelum</i>	1 mg	0,3317 PLN	0 PLN	[86]	
	<i>gemcitabinum</i>	1 mg	0,0457 PLN	0 PLN	[86]	
	<i>docetaxelum</i>	1 mg	0,8049 PLN	0 PLN	[86]	
	<i>doxorubicinum (iv)</i>	1 mg	0,6109 PLN	0 PLN	[86]	
	<i>bevacizumabum (chemioterapia)</i>	1 mg	2,0689 PLN	0 PLN	[86]	
	<i>fulvestrantum</i>	1 mg	0,4027 PLN	0 PLN	[86]	
	<i>everolimusum</i>	1 mg	10,9747 PLN	0 PLN	[86]	
	<i>palbociclibum</i>	1 mg	2,28 PLN	0 PLN	[160], [161]	
	<i>Letrozolum</i>	1 mg	0,7382 PLN	0,0325 PLN	[37], [161]	
	<i>Anastrozolum</i>	1 mg	1,8408 PLN	0,2171 PLN	[37], [161]	
	<i>Tamoxifenum</i>	1 mg	0,0231 PLN	0,0000 PLN	[37], [161]	
Talazoparyb	1 mg (kapsułka 0,25 mg)	884,98 PLN	0 PLN	[37]		
Talazoparyb	1 mg (kapsułka 1 mg)	663,89 PLN	0 PLN	[37]		
Koszt wydawania / podawania i monitorowania stosowania olaparybu	376,33 PLN co miesiąc					Założenia, [71], [72]
Koszt testów na obecność BRCA						[60], [67], OlympiA

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszt (NFZ)	[66], założenia	
	Niedokrwistość / anemia		2 988,00 PLN
	Mdłości / nudności		1 830,00 PLN
	Wymioty		1 830,00 PLN
	Zmęczenie		1 653,00 PLN
	Biegunka		1 830,00 PLN
	Neutropenia		2 988,00 PLN
	Wzrost aminotransferazy alaninowej		2 988,00 PLN
	Leukopenia		2 988,00 PLN
Ból pleców	1 830,00 PLN		
Koszt kolejnych linii leczenia	Radioterapia: 11 560,00 PLN. Zabieg chirurgiczny: 6 148,47 PLN (wznowa nieodległa); 6 449,09 PLN (wznowa odległa). Farmakoterapia kolejnych linii na podstawie kosztu jednostkowego leków refundowanych przedstawionych wcześniej, odsetka wykorzystania opcji terapeutycznych w badaniach, standardowego dawkowania oraz średniej długości leczenia.	[63], [66], [78], OlympiA, inne	
Koszt dodatkowej opieki medycznej	Wczesny rak - leczenie hormonalne przed wznową: 5,81 PLN/cykl. Wczesny rak – świadczenia medyczne: 12,50 PLN/mies. w trakcie pierwszych 12 miesięcy w stanie „iDFS”, 3,67 PLN/mies. w trakcie kolejnych (13+) miesięcy w stanie „iDFS”, 42,56 PLN/mies. po wznowie nieodległej oraz 149,06 PLN/mies. po wznowie odległej.	[64], [65], [37], [79], OlympiA	
Koszt opieki końca życia	Pominięto (horyzont czasowy do zgonu)	Założenie	

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

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Subpopulacja pacjentów z wczesnym rakiem piersi

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z obecnością mutacji w genie *BRCA*, w horyzoncie trwania życia pacjenta, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wyniki analizy w subpopulacji pacjentów z wczesnym rakiem (horyzont czasowy 57 lat).

		Olaparyb	Obserwacja	Różnica
Niedzdykontowane wyniki zdrowotne	Lata życia	28,25	25,84	2,41
	Lata życia bez wznowy nowotworu	27,66	24,95	2,71
	Lata życia bez wznowy metastatycznej nowotworu	27,94	25,32	2,62
	Odsetek pacjentów umierających bez wznowy nowotworu	80,0%	71,9%	8,1%
	Odsetek pacjentów z niemastatyczną wznową nowotworu	4,9%	6,5%	-1,6%
	Odsetek pacjentów z mastatyczną wznową nowotworu	18,9%	26,7%	-7,8%
Zdyskontowane wyniki zdrowotne	Lata życia	16,36	15,10	1,25
	Lata życia bez wznowy nowotworu	15,89	14,37	1,51
	Lata życia bez wznowy mastatycznej nowotworu	16,10	14,66	1,44
	Lata życia skorygowane o jakość, QALY	12,98	11,97	1,01

	Olaparyb	Obserwacja	Różnica

W ramach modelowania wyników zdrowotnych, opartego na dostępnych wynikach badań klinicznych OlympiA [80], wykazano, że zastosowanie olaparybu powoduje (wartości niezdyskontowane):

- przedłużenie średniej długości życia bez nawrotu wśród chorych z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka o 2,7 roku;
- przedłużenie średniej długości życia chorych z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka o 2,4 roku.

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, HER2-ujemnym, z obecnością mutacji w genie *BRCA* w horyzoncie trwania życia (57 lat) jest:

- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia bez nawrotu choroby względem obserwacji o 1,51 roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia względem obserwacji o 1,25 roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość względem komparatora o 1,01 roku;

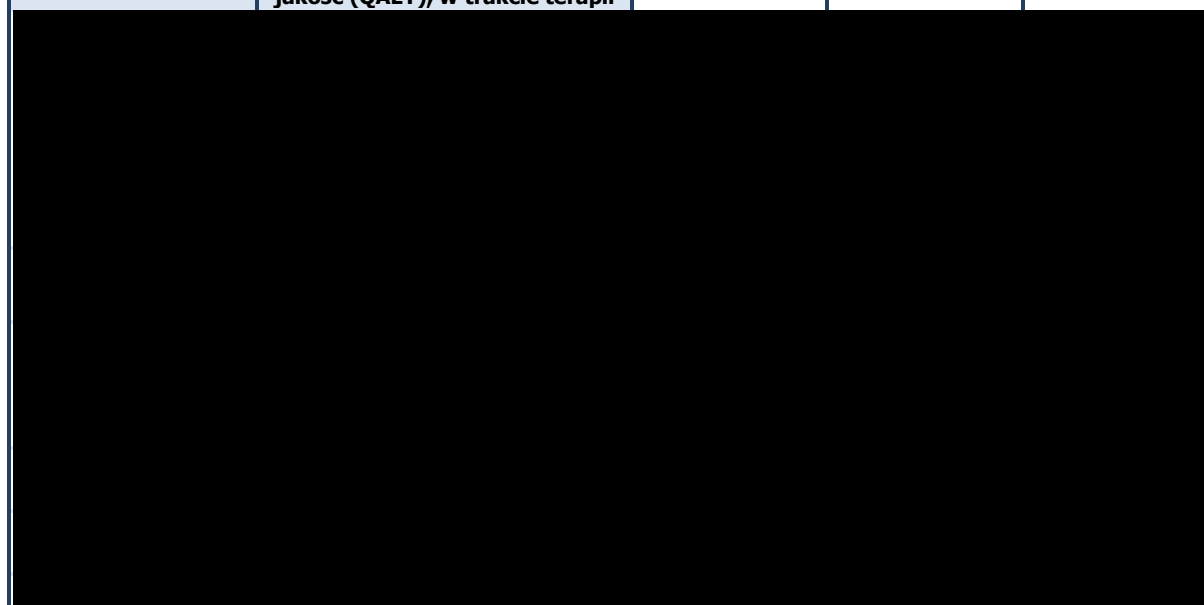
Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności w subpopulacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka określono na poziomie:

Subpopulacja pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi

Wyniki analizy minimalizacji kosztów stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym, HER2-ujemnym rakiem piersi z obecnością mutacji w genie *BRCA*, w horyzoncie trwania leczenia inhibitorem PARP, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Wyniki analizy w subpopulacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem (horyzont czasowy 3 lat).

		Olaparyb	Talazoparyb	Różnica
Zdyskontowane wyniki zdrowotne	Lata życia w trakcie terapii	0,95	0,95	0,00
	Lata życia skorygowane o jakość (QALY), w trakcie terapii	0,79	0,79	0,00

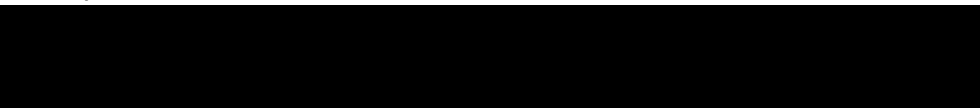


W ramach analizy minimalizacji kosztów wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest:

- związane z takimi samymi efektami klinicznymi, tj. taką samą skutecznością jak stosowanie talazoparybu;



Inkrementalna zmiana całkowitych kosztów stosowania porównywanych technologii w horyzoncie trzech lat wyniosła:



4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

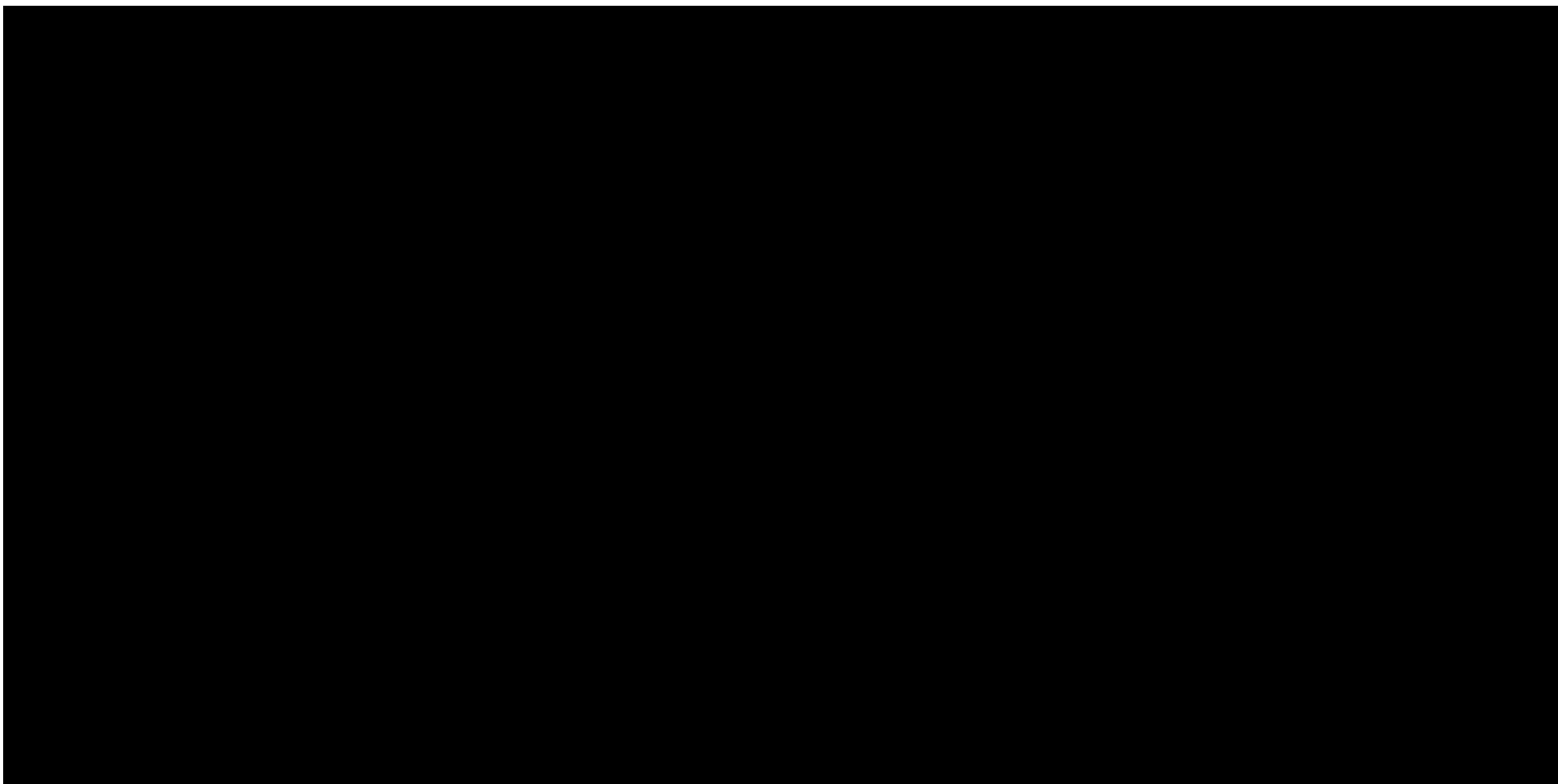
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „SA_CUA”, „SA_CUA_plot”, „CMA Results” i „SA_CMA_plot” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego opracowania.

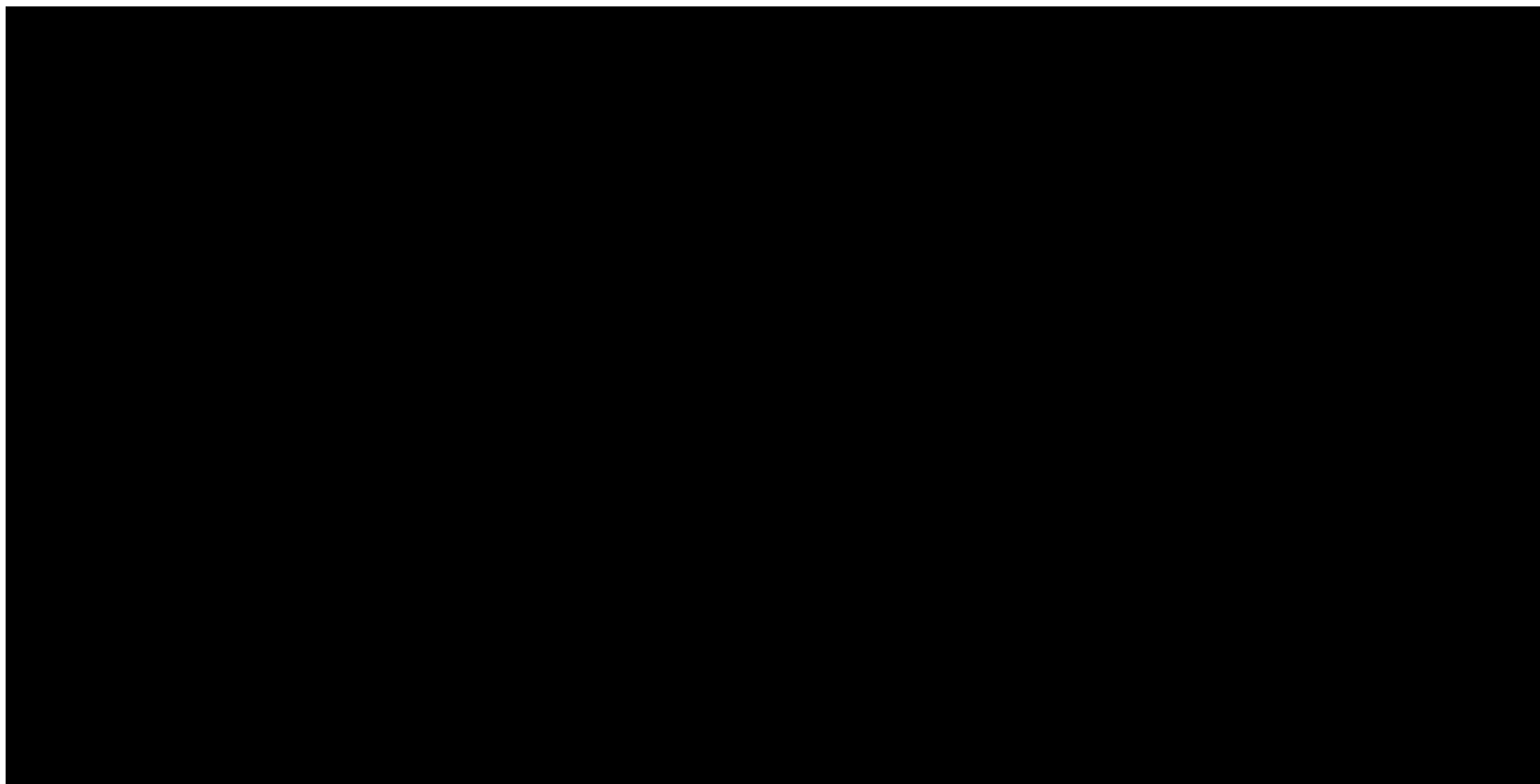
Diagramy tornado dla wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (subpopulacja wczesnego raka) lub różnicy kosztów (subpopulacja raka zaawansowanego lub przerzutowego) przedstawiono poniżej.

Przerywaną, czerwoną linią oznaczono próg opłacalności na poziomie 175 926 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość w przypadku analizy kosztów-użyteczności oraz koszt inkrementalny na poziomie 0 PLN w przypadku analizy minimalizacji kosztów.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane)

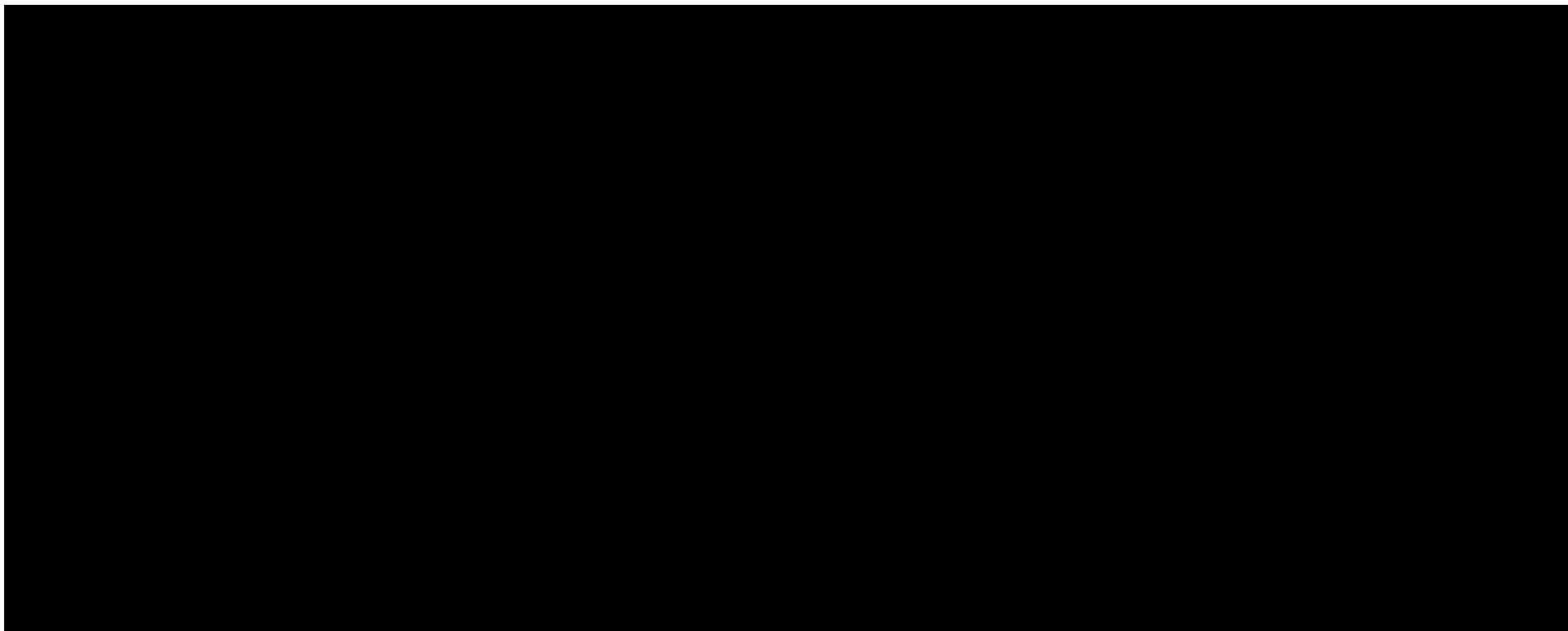
w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.

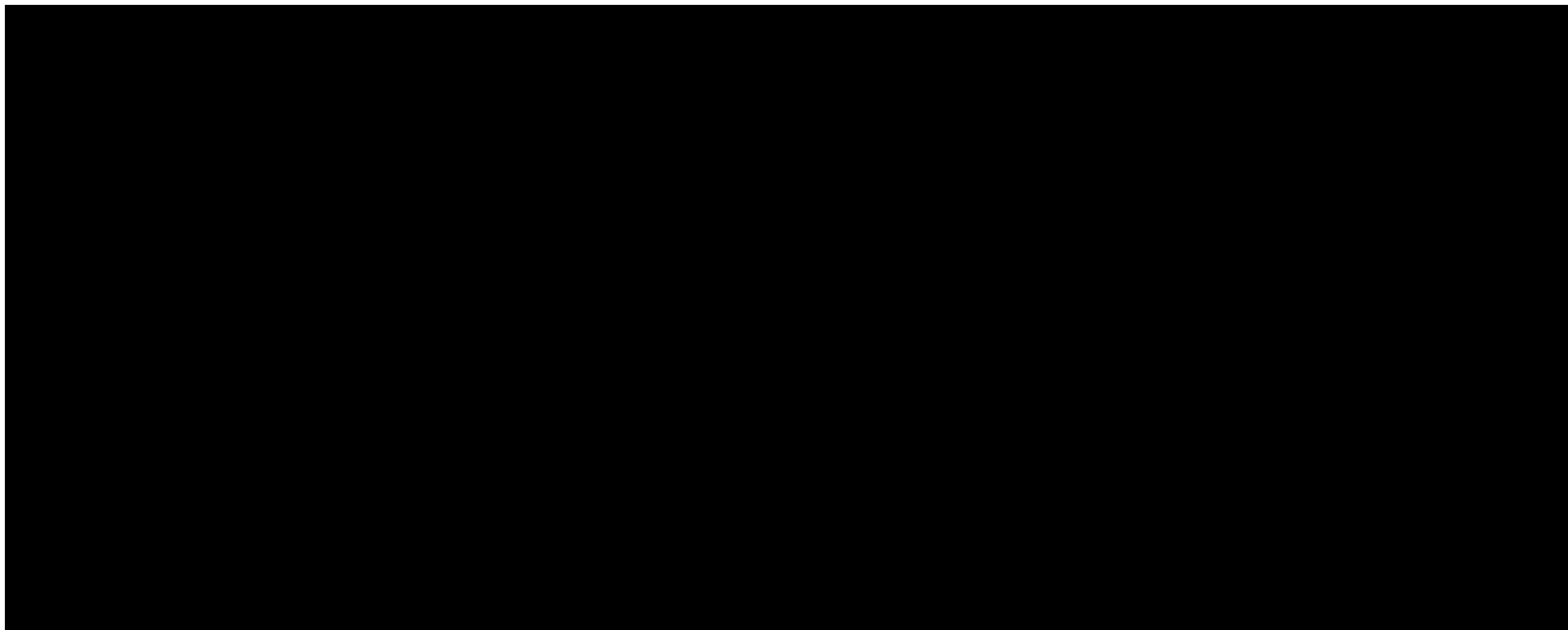




Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane)

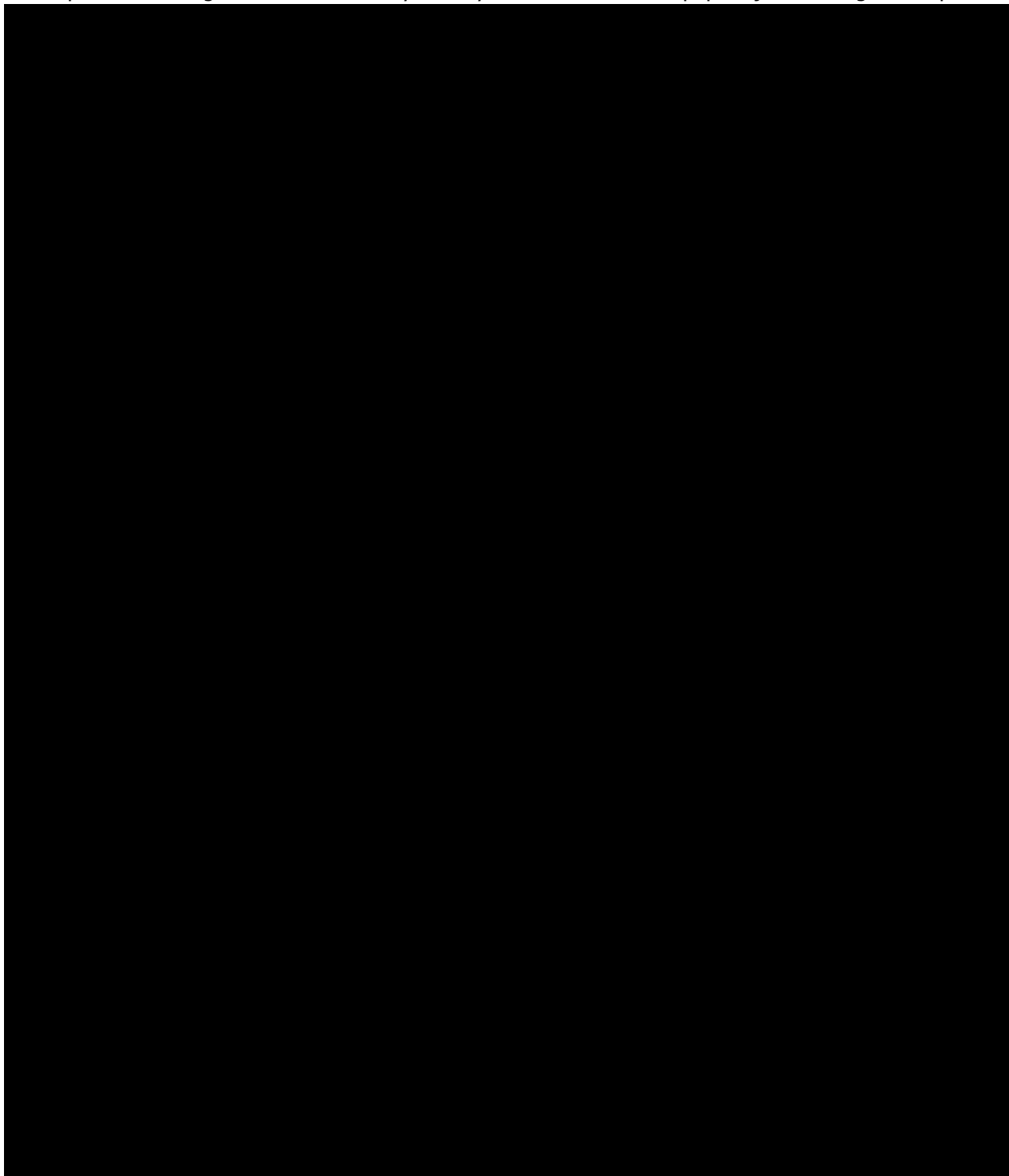
w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.





Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Przeprowadzono ogółem 97 scenariuszy analizy wrażliwości dla subpopulacji wczesnego raka piersi.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku analizy dla raka zaawansowanego lub przerzutowego przeprowadzono 27 scenariuszy analizy wrażliwości. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

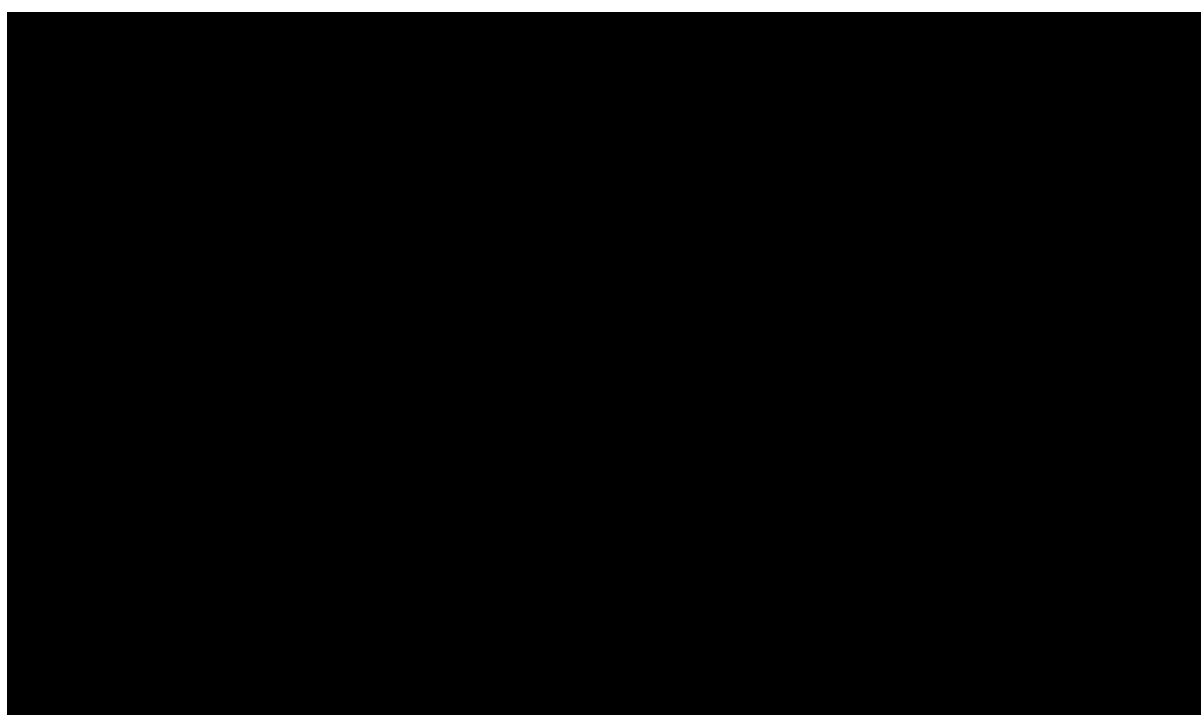
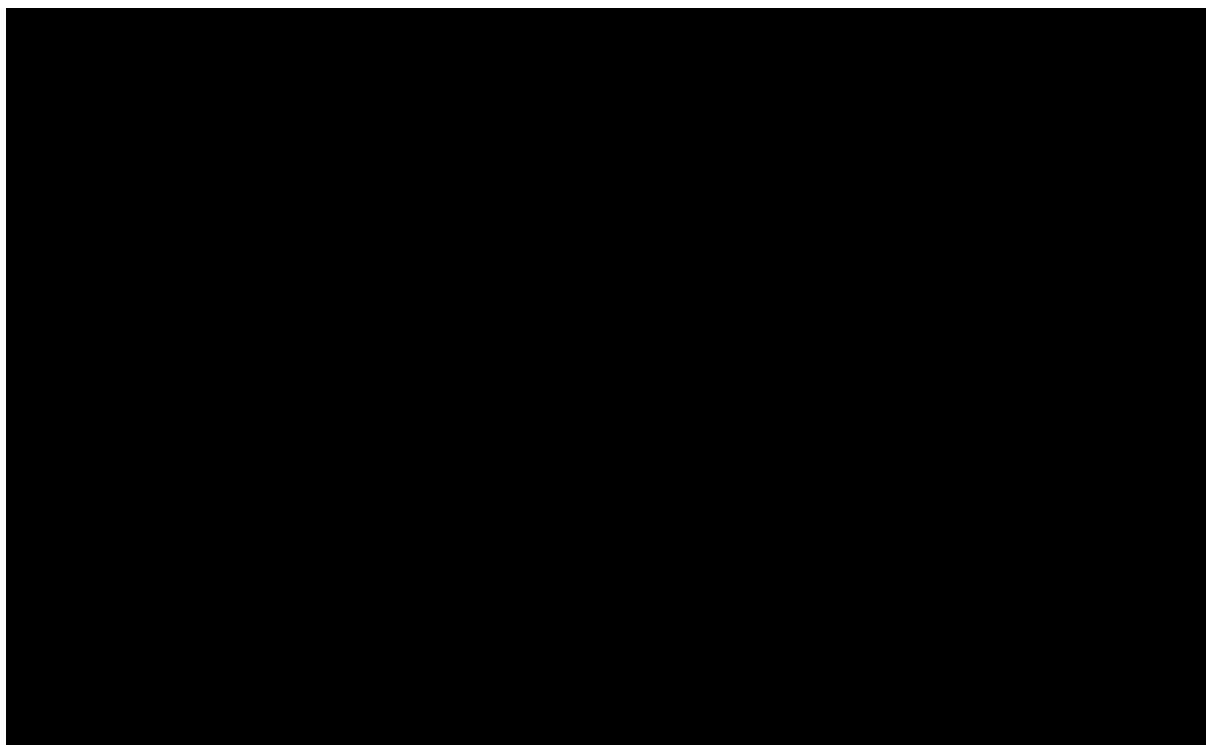
[REDACTED]

[REDACTED] Niemniej jednak wariant ten uwzględnia wstępne informacje na temat kosztów refundacji talazoparybu w 2022 roku [160], [161]. Dane te dotyczą mniej niż 2 miesięcy leczenia 5 pacjentów wyłącznie prezentacją leku Talzenna® z kapsułkami o mocy 1 mg. Dane te mogą wskazywać na niedoszacowany koszt talazoparybu ze względu na brak informacji dotyczących kosztu prezentacji leku Talzenna® z kapsułkami o mocy 0,25 mg (prezentacje nie cechują się liniową zależnością ceny i zawartości [37]) oraz potencjalny RSS dla talazoparybu obniżający koszt całkowity leczenia w pierwszych cyklach jego stosowania (np. darmowe lub tańsze opakowania w pierwszych miesiącach leczenia).

Największy wpływ na wysokość różnicy w kosztach między porównywanymi technologiami miały założenia dotyczące: [REDACTED]

4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.



Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

Tabela 46. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.

		Średnia	95% LCI	95% UCI
Wczesny rak piersi, [REDACTED]				
QALY	Olaparyb, [REDACTED]	13,07	11,62	14,38
	Obserwacja	12,05	10,76	13,23
	Różnica	1,02	0,38	1,73
Wczesny rak piersi, [REDACTED]				
QALY	Olaparyb, [REDACTED]	13,04	11,48	14,37
	Obserwacja	12,02	10,68	13,23
	Różnica	1,02	0,35	1,79

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej -użyteczności wnioskowanej technologii w leczeniu wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka wynosi:

[REDACTED]

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

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano brak dostępności długoterminowych badań klinicznych, które jednoznacznie potwierdziłyby dotychczasowe wyniki dostępnych badań klinicznych oraz brak badań klinicznych bezpośrednio potwierdzających taką samą skuteczność, ale korzystniejszy profil bezpieczeństwa olaparybu względem talazoparybu [41].

Innym ograniczeniem tej analizy było to, że niektóre dane wejściowe modelu były oparte na założeniach ze względu na brak danych z badań lub odpowiednich publikacji. Na przykład odsetek wykorzystania poszczególnych opcji leczenia w kolejnych liniach został określony na podstawie danych brytyjskich. Niemniej jednak, wyniki analizy wrażliwości wskazały, że aspekt ten testowany w szerokim zakresie niepewności nie ma istotnego wpływu na wnioski.

Dodatkowym ograniczeniem analizy był brak wcześniejszych modeli ekonomicznych dla wczesnego HER2-ujemnego, *BRCA*-dodatniego raka piersi, na podstawie których możliwe byłoby oparcie analiz dla wnioskowanej technologii. Przeprowadzone przeglądy systematyczne wykazały istotne luki informacyjne w zakresie zarówno opłacalności leczenia HER2-ujemnego, *BRCA*-dodatniego raka piersi, jak i wag użyteczności pacjentów z tym rakiem. Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu aktualnie dostępnych danych klinicznych i kosztowych, z uwzględnieniem najbardziej odpowiednich źródeł informacji w momencie przeprowadzania analiz. Niemniej jednak, w horyzoncie dożywotnim prawdopodobne jest pojawienie się innych źródeł danych, mogących spowodować dezaktualizację poczynionych założeń lub zmianę wartości niektórych parametrów (np. zmiana kosztu leków).

Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji w Polsce (np. zależnego od odpowiedzi zużycia zasobów medycznych w długoterminowym horyzoncie czasowym), co jest również związane z faktem, iż test na obecność *BRCA* nie jest powszechnie przeprowadzany wśród tych pacjentów w chwili obecnej (wynik takiego testu nie ma wpływu na ścieżkę terapeutyczną pacjenta z wczesnym rakiem piersi w chwili obecnej w Polsce).

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

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

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 4 publikacje opisujące oceny ekonomiczne olaparybu w leczeniu zaawansowanego raka piersi [150], [152]-[154].

Wszystkie zidentyfikowane źródła danych dotyczyły stosowania olaparybu w leczeniu przerzutowego raka piersi.

Opracowanie [150] zawierało ocenę analizy ekonomicznej przedkładanej bułgarskiej agencji HTA. W analizie wykazano, że stosowanie olaparybu w leczeniu zaawansowanego raka piersi w miejsce chemioterapii w 20-letnim horyzoncie czasowym (3,5% stopy dyskontowe) związane jest z dodatkowym kosztem i wyższą liczbą lat życia skorygowanych o jakość.

W streszczeniach konferencyjnych [153], [154] wykazano, że testowanie na obecność *BRCA* i zastosowanie olaparybu w leczeniu *BRCA+* pacjentów z metastatycznym rakiem piersi związane jest z dodatkową liczbą lat życia skorygowanych o jakość oraz wyższym kosztem z perspektywy australijskiego systemu opieki medycznej.

Testowanie okazało się tym bardziej korzystne klinicznie (tj. związane z wyższą liczbą lat życia skorygowanych o jakość) im więcej osób z otoczenia chorego poddawano testom. Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość mieściły się w zakresie od 0,04 do 0,12 (w przeliczeniu na pełną populację chorych z metastatycznym rakiem piersi, nie tylko chorych z mutacją *BRCA*), z dodatkowym kosztem na poziomie około 12 tys. CAD. ICUR w przypadku testowania rodziny chorych przekraczał nieznacznie próg

opłacalności (100 tys. CAD za rok życia skorygowany o jakość); w przypadku analizy samych chorych ICUR wynosił 277 tys. CAD za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość.

Analogiczne do powyższego podejście zastosowano w pełnotekstowej analizie ekonomicznej Saito i wsp. [152] (oceniono zasadność ekonomiczną testowania na obecność mutacji *BRCA* i zastosowanie olaparybu w leczeniu metastatycznego raka piersi w horyzoncie 5-letnim). W analizie uwzględniono tylko opublikowane informacje na temat skuteczności olaparybu – opublikowane dane z badania OlympiAD, do których dostosowano wykładniczy model przeżycia. Wyniki analizy [152] świadczyły, że stosowanie olaparybu wśród pacjentów z metastatycznym rakiem piersi (*BRCA+* u 11,3%) związane jest ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość o 0,037 (tj. około 0,33 wśród pacjentów z *BRCA+*) oraz dodatkowym kosztem na poziomie 4787 USD. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł 131 047 USD za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość.

Wnioski ze wszystkich opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczyły odrębnych porównań ekonomicznych niż w niniejszej analizie (brak porównania z talazoparybem w leczeniu raka zaawansowanego lub przerzutowego). Na uwagę zasługuje fakt, iż opublikowane analizy oparte były w większości na danych zbiorczych prezentowanych w publikacji z badania OlympiAD (aspekt ten może stanowić znaczne ograniczenie opublikowanych analiz z uwagi na brak indywidualnych danych pacjentów z badania).

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich. Niemniej jednak, poszczególne aspekty modelowania zostały uzupełnione danymi zewnętrznymi.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu Lynparza® w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z obecnością mutacji w genie *BRCA*.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu centralnego).

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii [REDACTED]

Wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii [REDACTED]

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z rakiem piersi w wyniku leczenia olaparybem [41]. Poprawa wyników zdrowotnych wśród chorych z rakiem piersi obserwowana była zarówno w badaniu OlympiA (np. redukcja ryzyka nawrotu choroby po 4. latach obserwacji o około 37% i redukcja ryzyka zgonu po 4. latach obserwacji o około 32% wśród chorych z wczesnym rakiem wysokiego ryzyka [41]), jak i w badaniu OlympiAD (np. przedłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji o około 3 miesiące, przedłużenie czasu do kolejnych progresji o około 4 miesięcy i przedłużenie przeżycia całkowitego o około 2 miesiące wśród chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi [41]).

Co istotne, olaparyb to pierwszy i jedyny lek stosowany we wczesnym raku piersi, który pozwolił istotnie wydłużyć przeżycie całkowite w tej grupie pacjentów. Wnioskowana interwencja jest jedyną ukierunkowaną molekularnie terapią przeznaczoną dla wąskiej grupy pacjentów z mutacjami *BRCA* i dedykowaną dla chorych w młodym wieku w momencie rozpoznania, mających wysokie ryzyko nawrotu [41].

Stosowanie olaparybu [REDACTED]

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, HER2-ujemnym, z obecnością mutacji w genie *BRCA* jest związane z istotną poprawą wyników zdrowotnych, [REDACTED]

W analizie podstawowej inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie:

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności [REDACTED]

Wyniki analizy minimalizacji kosztów stosowania inhibitorów PARP w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym, HER2-ujemnym rakiem piersi, z obecnością mutacji w genie *BRCA* wykazały, że stosowanie olaparybu w miejsce aktualnie refundowanego talazoparybu jest związane z:

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wnioski z analizy podstawowej.

Pomimo tego, że leczenie olaparybem było [REDACTED] od samej obserwacji w subpopulacji wczesnego raka piersi, pozwalało na uzyskanie lepszych wyników zdrowotnych wśród chorych z niekorzystnym rokowaniem. Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność olaparybu wśród pacjentów z wczesnym rakiem piersi, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tych chorych. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii pozwoli ponadto obniżyć koszty stosowania inhibitorów PARP wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: grudzień 2022).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2021 r. poz. 74.).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

-
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: grudzień 2022).
- [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 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: grudzień 2022).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: grudzień 2022).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, grudzień 2022 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, grudzień 2022 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: grudzień 2022).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2021 r.. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html>
- [47] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):18-26.
- [48] NFZ. Statystyki. 2022. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; www.nfz.gov.pl.
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
-

- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.ups.upenn.edu/djimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: grudzień 2022).
- [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] KRN, sierpień 2022; <http://onkologia.org.pl/>.
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf
- [58] SEER, sierpień 2022; [https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=622&data_type=4&graph_type=5&compareBy=stage&chk_stage_104=104&chk_stage_105=105&chk_stage_106=106&chk_stage_107=107&series=race&chk_race_8=8&hdn_sex=3&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on](https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html)
- [59] Rogoża-Janiszewska E, Malińska K, Górski B, Scott RJ, Cybulski C, Kluźniak W, Lener M, Jakubowska A, Gronwald J, Huzarski T, Lubiński J, Dębniak T. Prevalence of germline TP53 variants among early-onset breast cancer patients from Polish population. *Breast Cancer*. 2021 Jan;28(1):226-235. doi: 10.1007/s12282-020-01151-7. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32888145; PMCID: PMC7796867.
- [60] Polak P, Kim J, Braunstein LZ, Karlic R, Haradhavala NJ, Tiao G, Rosebrock D, Livitz D, Kübler K, Mouw KW, Kamburov A, Maruvka YE, Leshchiner I, Lander ES, Golub TR, Zick A, Orthwein A, Lawrence MS, Batra RN, Caldas C, Haber DA, Laird PW, Shen H, Ellisen LW, D'Andrea AD, Chanock SJ, Foulkes WD, Getz G. A mutational signature reveals alterations underlying deficient homologous recombination repair in breast cancer. *Nat Genet*. 2017 Oct;49(10):1476-1486. doi: 10.1038/ng.3934. Epub 2017 Aug 21. PMID: 28825726; PMCID: PMC7376751.
- [61] Biesaga B, Janecka-Widła A, Kołodziej-Rzepa M, Mucha-Małecka A, Stonina D, Ziobro M, Wysocka J, Adamczyk A, Majchrzyk K, Niemieć J, Ambicka A, Grela-Wojewoda A, Harazin-Lechowska A. Low frequency of HPV positivity in breast tumors among patients from south-central Poland. *Infect Agent Cancer*. 2021 Nov 27;16(1):67. doi: 10.1186/s13027-021-00405-z. PMID: 34838092; PMCID: PMC8626918.
- [62] Gliniewicz A, Zielińska A, Kwiatkowska K, Dudek-Godeau D, Bielska-Lasota M. Survival in women diagnosed with breast and cervical cancer in Poland – compared to European countries, based on CONCORD - 3 Programme. *Przegl Epidemiol*. 2018;72(4):499-508. doi: 10.32394/pe.72.4.25. PMID: 30810005.
- [63] Katalog radioterapii (1d). Załącznik nr 1d do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [64] Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [66] Katalog grup (1a). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [67] Katalog świadczeń do sumowania (1c). Załącznik nr 3 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [68] Katalog świadczeń odrębnych (1b). Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [69] Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapia). Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 roku. www.nfz.gov.pl.
- [70] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia). Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 roku. www.nfz.gov.pl.
- [71] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 160/2022/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 160/2022/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [73] Katalog produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAIIT (1ts). Załącznik nr ts do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [74] Gunda A, Basavaraj C, Serkad V CP, Adinarayan M, Kolli R, Siraganahalli Eshwaraiah M, Saura C, Ruiz F, Gomez P, Peg V, Jimenez J, Sprung S, Fiegl H, Brunner C, Egle D, Bhattacharyya GS, Bakre MM. A retrospective validation of CanAssist Breast in European early-stage breast cancer patient cohort. *Breast*. 2022 Feb 22;63:1-8. doi: 10.1016/j.breast.2022.02.010. Epub ahead of print. PMID: 35245746; PMCID: PMC8892025
- [75] Główny Urząd Statystyczny. Biuletyn Statystyczny nr 3/2022. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/inne-opracowania/informacje-o-sytuacji-spoeczno-gospodarczej/biuletyn-statystyczny-nr-3-2022,4,124.html>
- [76] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 144/2021 (Talzena). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7539-144-2021-zlc>
- [77] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7139-297-2020-zlc>
- [78] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 80/2020. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6683-80-2020-zlc>

- [79] Uchwała Nr 12/2022/IV z dnia 01-07-2022 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-122022iv,6601.html>
- [80] Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer (OlympiA). *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394-405
- [81] Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation (OlympiAD). *N Engl J Med.* 2017 Aug 10;377(6):523-533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450. Epub 2017 Jun 4. Erratum in: *N Engl J Med.* 2017 Oct 26;377(17):1700. PMID: 28578601.
- [82] Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019 Apr 1;30(4):558-566. doi: 10.1093/annonc/mdz012. PMID: 30689707; PMCID: PMC6503629.
- [83] Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [84] Komunikat NFZ z 8 czerwca 2022 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 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8218.html>.
- [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 25-04-2023. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2023 r. www.nfz.gov.pl
- [87] Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2127-32
- [88] McKenzie HS, Maishman T, Simmonds P, Durcan L, Group PS, Eccles D, et al. Survival and disease characteristics of de novo versus recurrent metastatic breast cancer in a cohort of young patients. *Br J Cancer.* 2020;122(11):1618-29
- [89] Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmoortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *Br J Cancer.* 2015;112(9):1445-51.
- [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] Dawood S, Broglio K, Ensor J, Hortobagyi GN, Giordano SH. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. *Ann Oncol.* 2010;21(11):2169-74
- [95] Emens LA, Molinero L, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Dieras V, et al. Atezolizumab and nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Biomarker Evaluation of the IMpassion130 Study. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(8):1005-16.
- [96] Collins JM, Nordstrom BL, McLaurin KK, Dalvi TB, McCutcheon SC, Bennett JC, et al. A Real-World Evidence Study of CDK4/6 Inhibitor Treatment Patterns and Outcomes in Metastatic Breast Cancer by Germline BRCA Mutation Status. *Oncol Ther.* 2021;9(2):575-89.
- [97] Mai PL, Chatterjee N, Hartge P, Tucker M, Brody L, Struwing JP, et al. Potential excess mortality in BRCA1/2 mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma. *PLoS One.* 2009;4(3):e4812
- [98] Taylor AM, Chan DLH, Tio M, Patil SM, Traina TA, Robson ME, et al. PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;4:CD011395
- [99] Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):169-80
- [100] Ades AE, Mavranezouli I, Dias S, Welton NJ, Whittington C, Kendall T. Network meta-analysis with competing risk outcomes. *Value Health.* 2010;13(8):976-83

-
- [101] Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1836-46
- [102] Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1571-81.
- [103] Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020;38(34):3987-98.
- [104] Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-21
- [105] 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>.
- [106] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [107] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [108] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [109] Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl
- [110] Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [111] 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
- [112] Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):556-67
- [113] Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, Ruiz-Borrego M, Bines J, Segalla J, et al. Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol.* 2020;38(3):203-13
- [114] Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2147-59
- [115] Beyerlin K, Jimenez R, Zangardi M, Fell GG, Edmonds C, Johnson A, et al. The adjuvant use of capecitabine for residual disease following pre-operative chemotherapy for breast cancer: Challenges applying CREATE-X to a US population. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;1078155220971751
- [116] Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, Andre F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1275-81.
- [117] Reddy SM, Barcenas CH, Sinha AK, Hsu L, Moulder SL, Tripathy D, et al. Long-term survival outcomes of triple-receptor negative breast cancer survivors who are disease free at 5 years and relationship with low hormone receptor positivity. *Br J Cancer.* 2018;118(1):17-23.
- [118] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
- [119] Sopik V, Sun P, Narod SA. Predictors of time to death after distant recurrence in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(2):465-74
- [120] Braunstein LZ, Niemierko A, Shenouda MN, Truong L, Sadek BT, Abi Raad R, et al. Outcome following local-regional recurrence in women with early-stage breast cancer: impact of biologic subtype. *Breast J.* 2015;21(2):161-7
- [121] 5-Year Relative Survival Percent, Female Breast Subtypes by SEER Summary Stage 2000 [Internet]. 2017. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>.
- [122] National Institute for Health and Care Excellence. TA423: Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 2 or more chemotherapy regimens. 2016
- [123] Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernandez Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess.* 2014;18(9):1-224
- [124] Griffiths A, Paracha N, Davies A, Branscombe N, Cowie MR, Sculpher M. Analyzing Health-Related Quality of Life Data to Estimate Parameters for Cost-Effectiveness Models: An Example Using Longitudinal EQ-5D Data from the SHIFT Randomized Controlled Trial. *Adv Ther.* 2017;34(3):753-64
- [125] Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70
-

- [126] Conner-Spady B, Cumming C, Nabholtz JM, Jacobs P, Stewart D. Responsiveness of the EuroQol in breast cancer patients undergoing high dose chemotherapy. *Qual Life Res.* 2001;10(6):479-86
- [127] Conner-Spady BL, Cumming C, Nabholtz JM, Jacobs P, Stewart D. A longitudinal prospective study of health-related quality of life in breast cancer patients following high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(3):251-9
- [128] Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res.* 2007;16(6):1073-81.
- [129] Criscitiello C, Spurden D, Piercy J, Rider A, Williams R, Mitra D, et al. Health-Related Quality of Life Among Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer. *Clin Ther.* 2021;43(7):1228-44 e4.
- [130] van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health.* 2012;15(5):708-15.
- [131] Verrill M, Wardley AM, Retzler J, Smith AB, Bottomley C, Ni Dhochartaigh S, et al. Health-related quality of life and work productivity in UK patients with HER2-positive breast cancer: a cross-sectional study evaluating the relationships between disease and treatment stage. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):353
- [132] National Institute for Health and Care Excellence. TA632: Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA632>. 2020.
- [133] National Institute for Health and Care Excellence. TA612: Neratinib for extended adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-positive early stage breast cancer after adjuvant trastuzumab. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA612>. 2019.
- [134] National Institute for Health and Care Excellence. TA569: Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA569>. 2019.
- [135] Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2006;95(6):683-90.
- [136] Brazier J, Ara R, Azzabi I, Busschbach J, Chevrou-Severac H, Crawford B, et al. Identification, Review, and Use of Health State Utilities in Cost-Effectiveness Models: An ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report. *Value Health.* 2019;22(3):267-75.
- [137] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6:84.
- [138] Belkacemi Y, Hanna NE, Besnard C, Majdoul S, Gligorov J. Local and Regional Breast Cancer Recurrences: Salvage Therapy Options in the New Era of Molecular Subtypes. *Front Oncol.* 2018;8:112.
- [139] Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1252-60
- [140] Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-21.
- [141] Peasgood T, Ward, S. and Brazier, J. . A review and meta analysis of health state utility values in breast cancer. Discussion Paper. 2010. https://mpr.ub.uni-muenchen.de/29950/1/heds_dp_10-15.pdf
- [142] Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(3):603-9
- [143] Kriege M, Jager A, Hoening MJ, Huijskens E, Blom J, van Deurzen CH, et al. The efficacy of taxane chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer.* 2012;118(4):899-907
- [144] Kriege M, Seynaeve C, Meijers-Heijboer H, Collee JM, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, et al. Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2009;27(23):3764-71
- [145] Hudgens S, Briggs A, Tremblay G, Forsythe A, Lloyd A. Comparison of Methods to Estimate Health State Utilities in Metastatic Breast Cancer (MBC). *Value Health.* 2014;17(7):A557
- [146] Dakin H. Review of studies mapping from quality of life or clinical measures to EQ-5D: an online database. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:151
- [147] Crott R, Briggs A. Mapping the QLQ-C30 quality of life cancer questionnaire to EQ-5D patient preferences. *Eur J Health Econ.* 2010;11(4):427-34
- [148] Kim SH, Jo MW, Kim HJ, Ahn JH. Mapping EORTC QLQ-C30 onto EQ-5D for the assessment of cancer patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10:151
- [149] Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2008;62(3):374-80.
- [150] https://ncpr.bg/images/rezume_na_dokladi/2021/22.06.2021/Resume_Lynparza_%D0%A0%D0%9C%D0%96_compressed.pdf
- [151] <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6433/olaparib-lymparza-non-sub-final-oct-2021-for-website.pdf>

-
- [152] Saito S, Nakazawa K, Nagahashi M, Ishikawa T, Akazawa K. Cost-effectiveness of BRCA1/2 mutation profiling to target olaparib use in patients with metastatic breast cancer. *Per Med.* 2019 Nov;16(6):439-448. doi: 10.2217/pme-2018-0141. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31692405.
- [153] Tuffaha H., Scuffham P. Value for money of putting precision into practice: Germline genetic testing to guide olaparib treatment in HER2-negative metastatic breast cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2019 15:SUPPL 9 (64-65).
- [154] Tuffaha H., Scuffham P. PCN95 COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF GERMLINE BRCA MUTATION TESTING AND OLAPARIB TREATMENT IN METASTATIC BREAST CANCER: AN EVALUATION OF CODEPENDENT TECHNOLOGIES. *Value in Health* 2019 22 Supplement 3 (S454-)
- [155] Uchwała Nr 19/2022/IV z dnia 20-09-2022 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192022iv,6608.html>
- [156] Raport refundacyjny z dnia 02-09-2022. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8256.html>
- [157] Litton JK i wsp. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England journal of medicine* 2018; 379(8):753-763
- [158] Hurvitz SA, Gonçalves A, Rugo HS, et al. Talazoparib in Patients with a Germline BRCA-Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial. *Oncologist.* 2020;25(3):e439-e450. doi:10.1634/theoncologist.2019-0493
- [159] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, grudzień 2022 roku.
- [160] Uchwała Nr 8/2023/IV z dnia 20.03.2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>
- [161] Raport refundacyjny z dnia 01.03.2023. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>
-

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena odsetka przyjętych tabletek olaparybu w badaniach klinicznych.	17
Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji (dane z publikacji [80], [81] lub niepublikowane dane dostarczone wraz z modelami analiz ekonomicznych).	20
Tabela 3. Porównanie iDFS i OS wśród pacjentów z HER2-/HR+ i TNBC z grupy placebo badania OlympiA (DCO2).....	24
Tabela 4. Wpływ czasu wystąpienia nawrotu na dalsze wyniki zdrowotne pacjentów z rakiem piersi.	34
Tabela 5. Podsumowanie informacji na temat przejść między stanami modelu dla wczesnego raka.....	37
Tabela 6. Dane odnośnie czasu do dyskontynuacji leczenia na podstawie wyników badania OlympiAD (dane dostarczone z modelem oryginalnym).	40
Tabela 7. Statystyki dopasowania modeli czasu do dyskontynuacji leczenia z badania OlympiAD.	41
Tabela 8. Rozpatrywane modele czasu do dyskontynuacji leczenia dla danych z badania OlympiAD.	42
Tabela 9. Parametry modeli czasu do dyskontynuacji leczenia z badania OlympiAD.	42
Tabela 10. Wznowa nieodległa: odsetek wykorzystania radioterapii i zabiegów chirurgicznych na podstawie badania OlympiA.	44
Tabela 11. Wznowa nieodległa: dawkowanie i odsetek wykorzystania kolejnych linii leczenia farmakologicznego.....	44
Tabela 12. Wznowa odległa, wczesna: odsetek wykorzystania radioterapii i zabiegów chirurgicznych na podstawie badania OlympiA.	44
Tabela 13. Wznowa odległa, wczesna: dawkowanie i odsetek wykorzystania kolejnych linii leczenia farmakologicznego.....	45
Tabela 14. Wznowa odległa, późna: odsetek wykorzystania radioterapii i zabiegów chirurgicznych na podstawie badania OlympiA.	45
Tabela 15. Wznowa odległa, późna: dawkowanie i odsetek wykorzystania kolejnych linii leczenia farmakologicznego.	46
Tabela 16. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski.	48
Tabela 17. Statystyki dopasowania modeli przeżycia bez choroby inwazyjnej z badania OlympiA.	52
Tabela 18. Parametry modeli przeżycia bez choroby inwazyjnej z badania OlympiA.	58
Tabela 19. Statystyki dopasowania modeli parametrycznych do czasu przeżycie pacjentów z wznową nieodległą w badaniu OlympiA.	60
Tabela 20. Parametry modeli przeżycia wśród pacjentów z wznową nieodległą z badania OlympiA.	63
Tabela 21. Statystyki dopasowania modeli parametrycznych do czasu przeżycia pacjentów ze wczesną wznową odległą w badaniu OlympiA.	66
Tabela 22. Parametry modeli przeżycia wśród pacjentów ze wczesną wznową odległą z badania OlympiA (TP6: parametr funkcji wykładniczej).....	69
Tabela 23. Statystyki dopasowania modeli parametrycznych do czasu przeżycia pacjentów z późną wznową odległą w badaniu OlympiAD i badaniu [96].	71
Tabela 24. Parametry modeli przeżycia pacjentów z późną wznową odległą w modelu dla wczesnego raka piersi.	73
Tabela 25. Ryzyko zdarzeń niepożądanych z badania OlympiA.....	76
Tabela 26. Ryzyko zdarzeń niepożądanych w analizie dla zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.....	76
Tabela 27. Wyniki mapowania EORTC QLQ-C30 do indeksów EQ-5D: badanie OlympiA.	78
Tabela 28. Wyniki regresji wag użyteczności uczestników badania OlympiA (4424 pomiary w grupie 1532 pacjentów).....	79
Tabela 29. Wyniki badania Lloyd i wsp. [135].....	81
Tabela 30. Wyniki mapowania EORTC QLQ-C30 do indeksów EQ-5D: badanie OlympiAD.	82
Tabela 31. Wyniki regresji wag użyteczności uczestników badania OlympiAD.	83
Tabela 32. Wpływ zdarzeń niepożądanych na wagę użyteczności w modelu dla wczesnego raka.	84
Tabela 33. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47].....	84
Tabela 34. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	88
Tabela 35. Uwzględnione koszty jednostkowe leków. W PLN.	89

Tabela 36. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Lynparza® 150/100 mg, 56 tabletek.....	90
Tabela 37. Koszt talazoparybu [37].....	93
Tabela 38. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3+.....	93
Tabela 39. Koszt leczenia chirurgicznego wznowy nowotworu w modelu dla raka wczesnego.	94
Tabela 40. Koszt towarzyszącej terapii hormonalnej stanu „iDFS” modelu dla wczesnego raka piersi.	96
Tabela 41. Zużycie zasobów medycznych standardowej opieki w modelu dla wczesnego raka piersi.	97
Tabela 42. Scenariusze analizy wrażliwości.....	98
Tabela 43. Parametry i założenia analizy podstawowej.....	102
Tabela 44. Wyniki analizy w subpopulacji pacjentów z wczesnym rakiem (horyzont czasowy 57 lat).	106
Tabela 45. Wyniki analizy w subpopulacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem (horyzont czasowy 3 lat)..	108
Tabela 46. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.	117
Tabela 47. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 10.12.2022).....	136
Tabela 48. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	141
Tabela 49. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 10.12.2022).	142
Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: wczesny rak.	146
Tabela 51. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: zaawansowany rak.	148
Tabela 52. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	150

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Porównanie prognozy przeżycia całkowitego modelu dla wczesnego raka wysokiego ryzyka (analiza podstawowa) z przeżyciem osób z populacji generalnej Polski będącej w tym samym wieku i tej samej płci co chorzy z analizowanej populacji.	28
Rysunek 2. Schemat modelu: stany kliniczne i dozwolone przejścia między stanami (subpopulacja pacjentów z wczesnym rakiem). TP – prawdopodobieństwo przejścia między stanami.	33
Rysunek 3. Wykres Kaplan-Meier dla olaparybu w badaniu OlympiA - czas do dyskontynuacji leczenia.....	39
Rysunek 4. Wykres skumulowanego hazardu czasu do dyskontynuacji leczenia na podstawie wyników badania OlympiAD.....	40
Rysunek 5. Wykres reszt Schoenfelda dla czasu do dyskontynuacji leczenia na podstawie wyników badania OlympiAD.....	41
Rysunek 6. Rozpatrywane modele czasu do dyskontynuacji leczenia dla danych z badania OlympiAD.	42
Rysunek 7. Ryzyko zgonu ze stanu „iDFS” oraz ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski [46]. SMR, ang. <i>Standardised Mortality Ratio</i>	47
Rysunek 8. Wykres Schoenfelda i wykres skumulowanego hazardu dla przeżycia bez choroby inwazyjnej w badaniu OlympiA.	51
Rysunek 9. Surowe (po prawej) i wygładzone (po lewej) wykresy hazardu zdarzeń dla wskaźnika przeżycia bez choroby inwazyjnej w badaniu OlympiA według ramienia leczenia.	52
Rysunek 10. Rozpatrywane modele przeżycia bez choroby inwazyjnej dla danych z badania OlympiA: olaparyb.	53
Rysunek 11. Rozpatrywane modele przeżycia bez choroby inwazyjnej dla danych z badania OlympiA: placebo.....	54
Rysunek 12. Wykresy przedstawiające współczynniki hazardu dopasowanych funkcji parametrycznych w porównaniu z obserwowanymi wygładzonymi współczynnikami hazardu (linia przerywana) dla olaparybu (lewy wykres) i placebo (prawy wykres).....	54
Rysunek 13. Zmiana modelowany wskaźników hazardu w czasie (ekstrapolacja przeżycia bez choroby inwazyjnej z badania OlympiA).....	57
Rysunek 14. Zmiana ilorazu wskaźników hazardu w czasie (ekstrapolacja przeżycia bez choroby inwazyjnej z badania OlympiA).	57
Rysunek 15. Krzywe Kaplan-Meier dla przeżycia pacjentów od wznowy nieodległej.....	60
Rysunek 16. Rozpatrywane modele czasu przeżycia od wznowy nieodległej do odległej z badania OlympiA.....	61
Rysunek 17. Rozpatrywane modele czasu przeżycia od wznowy nieodległej do zgonu z badania OlympiA	62
Rysunek 18. Wykres Kaplan-Meier dla czasu od wczesnej wznowy odległej do zgonu w badaniu OlympiA.....	64
Rysunek 19. Wykresy skumulowanego hazardu dla czasu od wczesnej wznowy odległej do zgonu w badaniu OlympiA.	65
Rysunek 20. Rozpatrywane modele czasu przeżycia od wczesnej wznowy odległej do zgonu z badania OlympiA: olaparyb.....	67
Rysunek 21. Rozpatrywane modele czasu przeżycia od wczesnej wznowy odległej do zgonu z badania OlympiA: placebo.....	68
Rysunek 22. Wykresy skumulowanego hazardu dla czasu od późnej wznowy odległej do zgonu w badaniu OlympiAD (subpopulacja pacjentów w I linii leczenia uwzględniona w modelu dla wczesnego raka).	70
Rysunek 23. Rozpatrywane modele czasu przeżycia od późnej wznowy odległej do zgonu z badania OlympiAD (model dla wczesnego raka).	72
Rysunek 24. Rozpatrywane modele czasu przeżycia od późnej wznowy odległej do zgonu z badania [96].	72
Rysunek 25. Przeżycie bez choroby inwazyjnej z badania OlympiA.....	74
Rysunek 26. Przeżycie całkowite z badania OlympiA.	75





Rysunek 33. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA). 138

Rysunek 34. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie. 145

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

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

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

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z rakiem piersi w stanach klinicznych odpowiadających stanom uwzględnionym w modelach – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów z HER2-/BRCA+ rakiem piersi.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z HER2-/BRCA+ rakiem piersi,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),

-
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
 - analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
 - niestandardowe oceny jakości życia,
 - wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
 - nieadekwatna populacja (inna niż HER2-/BRCA+ rak piersi lub jego podgrupa).

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

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

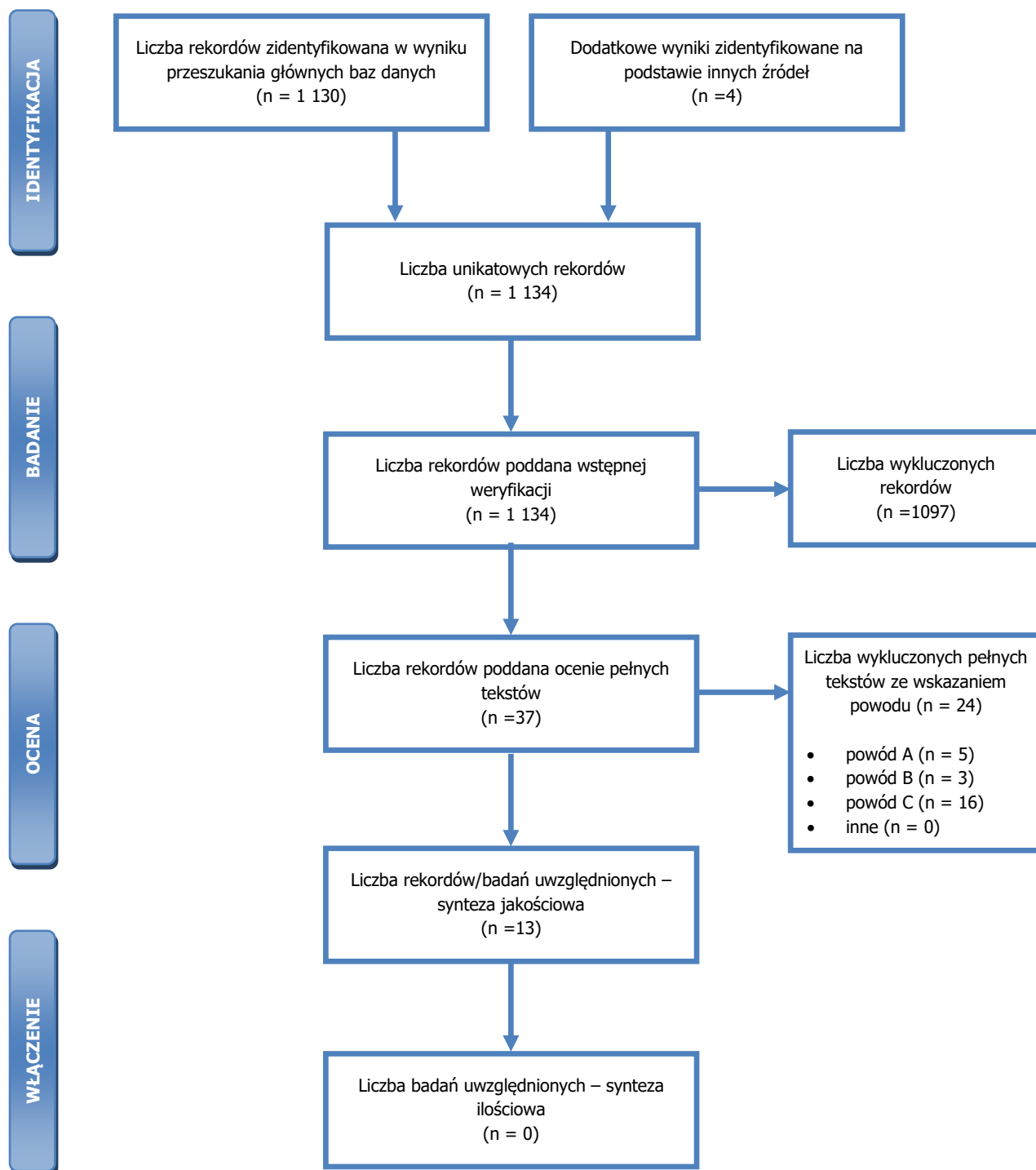
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 47. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 10.12.2022).

	Kwerendy	Wynik
		MEDLINE (PubMed)
#1	Populacja <i>"Breast Neoplasms"[Mesh] OR ((breast[tiab] OR mammary[tiab]) AND (cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR neoplasm[tiab] OR tumor[tiab] OR tumour[tiab]))</i>	488 184
#2	Interwencja <i>olaparib OR lynparza</i>	2 480
#3	Punkty końcowe <i>qaly OR quality OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	2 672 281
#4	Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	164 115
#5	Wynik przeszukania <i>(#1 OR #2) AND #3 AND #4</i>	1 130
Suma rekordów		1 130
Liczba unikatowych rekordów:		1 130
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie:		
a) przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44]</i> , NIHR Health Technology Assessment programme (https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/), ISPOR Scientific Presentation Database (https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search) oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1;		4
b) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*;		
c) przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2021, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA		
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		1 134
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		1 134

Kwerendy		Wynik
		MEDLINE (PubMed)
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		37
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	24
	wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	5 DOI: 10.1080/14737167.2022.2123796, 10.18553/jmcp.2021.27.3.327, 10.18553/jmcp.2021.27.3.327, 10.1017/S0266462312000049, 10.2165/00019053-200119110-00003
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	3 DOI: 10.3389/fonc.2022.886831, 10.1158/1055-9965.EPI-22-0343, 10.1016/j.jval.2018.06.006
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	16 DOI: 10.2196/38300, 10.1038/s41598-022-13327-6, 10.1038/s41598-022-13327-6, 10.1016/j.clon.2022.05.015, 10.1186/s41687-022-00423-4, 10.1007/s11764-022-01165-4, 10.1007/s40273-021-01027-4, 10.18553/jmcp.2021.27.3.327, 10.1186/s12913-020-05872-5, 10.1007/s11136-020-02636-w, 10.1177/2292550320925894, 10.1093/annonc/mdz016, 10.1093/annonc/mdy012, 10.1016/j.jval.2011.01.007, 10.1007/s10549-009-0552-5, 10.1023/a:1013018218360
	inne:	0 DOI:
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		13: dostarczone z modelami wyników badań OlympiA i OlympiAD, [126], [127], [128], [129], [131], [132], [133], [134], [135], [141], [145]

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



Rysunek 33. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).

W przeglądzie zidentyfikowano 13 źródeł informacji, przy czym wyłącznie dwa dotyczyły wnioskowanej technologii (dane z badań OlympiA i OlympiAD). Pozostałe źródła danych włączone do przeglądu służyły jedynie uzupełnieniu ww. danych oraz ich weryfikacji.

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

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

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania olaparybu w leczeniu raka piersi (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

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

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak olaparybu),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 48. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

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

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

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

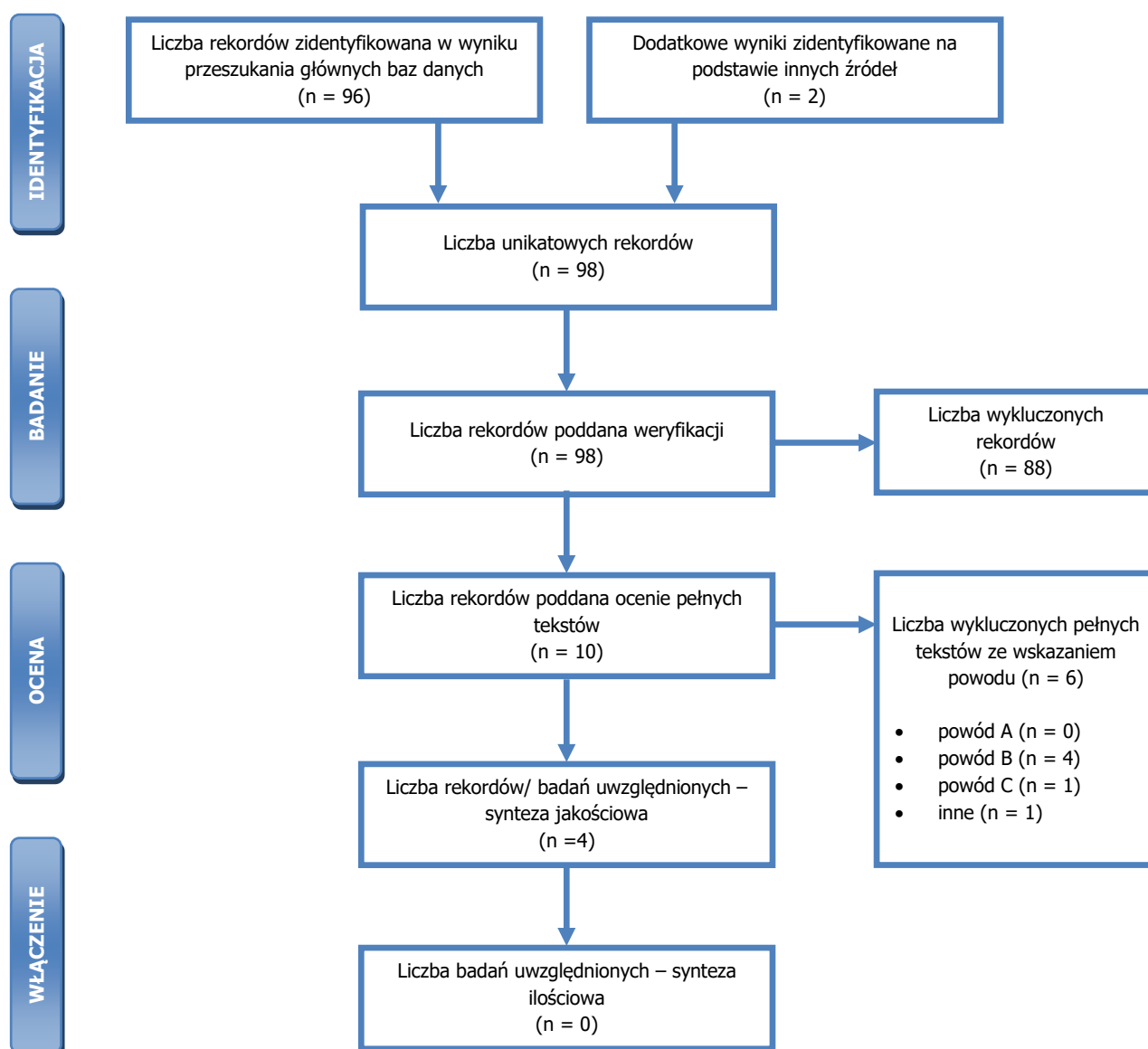
Tabela 49. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 10.12.2022).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja <i>olaparib OR lynparza</i>	6	2 480	8 940

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#2	<p>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</p> <p>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmaco-economic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	1 044 246	1 427 721
#3	<p>CRD: ((breast OR mammary) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR tumor OR tumour)) OR MeSH DESCRIPTOR Breast Neoplasms EXPLODE ALL TREES</p> <p>PubMed: "Breast Neoplasms"[Mesh] OR ((breast[tiab] OR mammary[tiab]) AND (cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR neoplasm[tiab] OR tumor[tiab] OR tumour[tiab]))</p> <p>EMBASE: 'breast cancer'/exp OR ((breast:ab,ti OR mammary:ab,ti) AND (cancer:ab,ti OR cancers:ab,ti OR carcinoma:ab,ti OR carcinomas:ab,ti OR neoplasm:ab,ti OR tumor:ab,ti OR tumour:ab,ti))</p>	2 470	488 144	721 971

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#4	Podsumowanie CRD: #1 AND 3 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 AND #3 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	2	17	77
Suma rekordów		96		
Liczba unikatowych rekordów:		96		
Dodatkowe źródła informacji*:		2 NCPD [150] SMC [151]		
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		98		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		98		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		10		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	6		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	0 DOI:		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	4 DOI: 10.5306/wjco.v12.i3.164, 10.1177/1078155219895066, 10.1053/j.seminoncol.2017.06.006, 10.1016/j.maturitas.2013.09.008		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	1 DOI: 10.3389/fphar.2021.632818,		
	• inne:	1 DOI: 10.1016/j.jval.2018.09.232 (abstrakt konferencyjny włączonego badania)		
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		4 [150], [152], [153], [154]		

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



Rysunek 34. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 publikacji opisujących oceny ekonomiczne olaparybu w leczeniu raka piersi [150], [152]-[154].

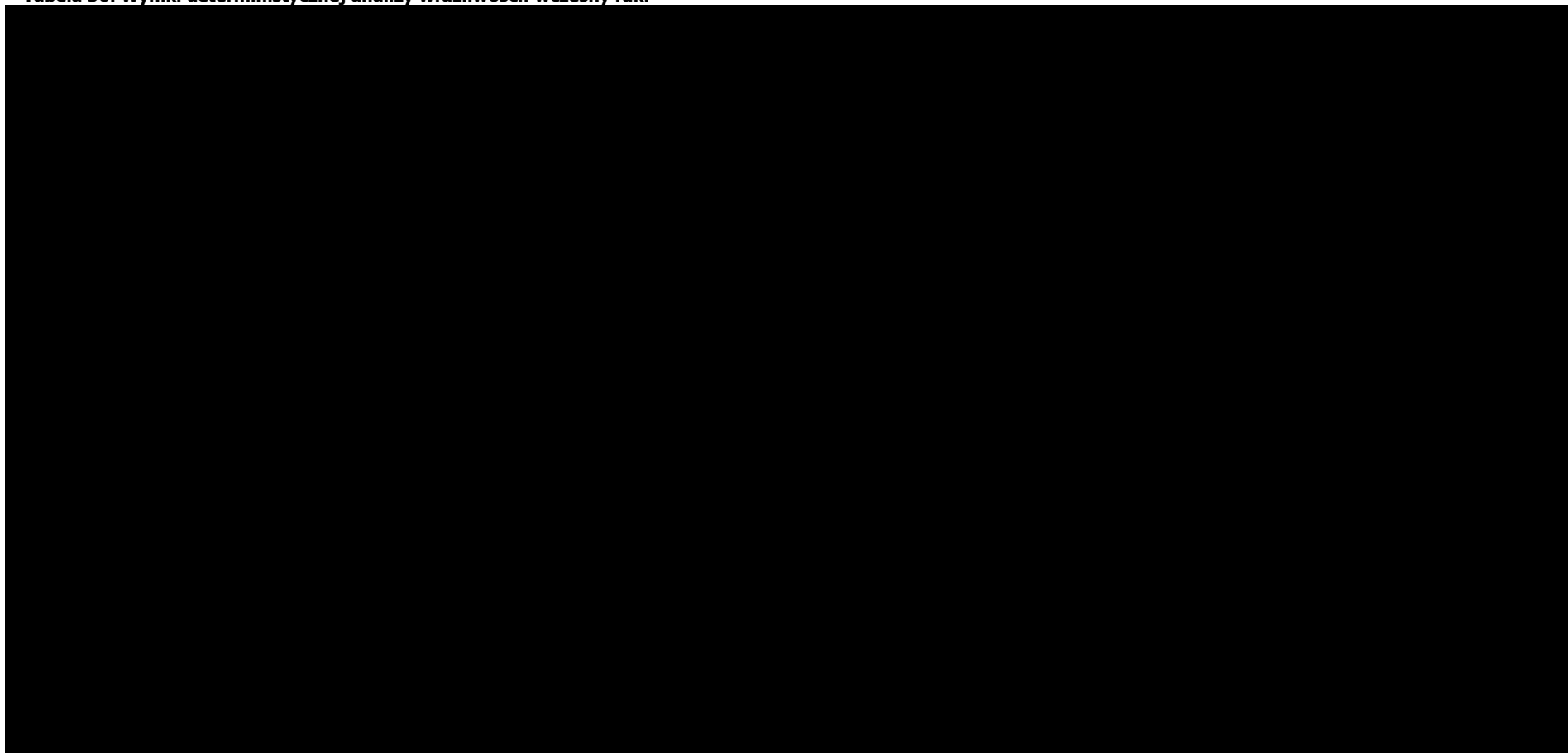
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane)

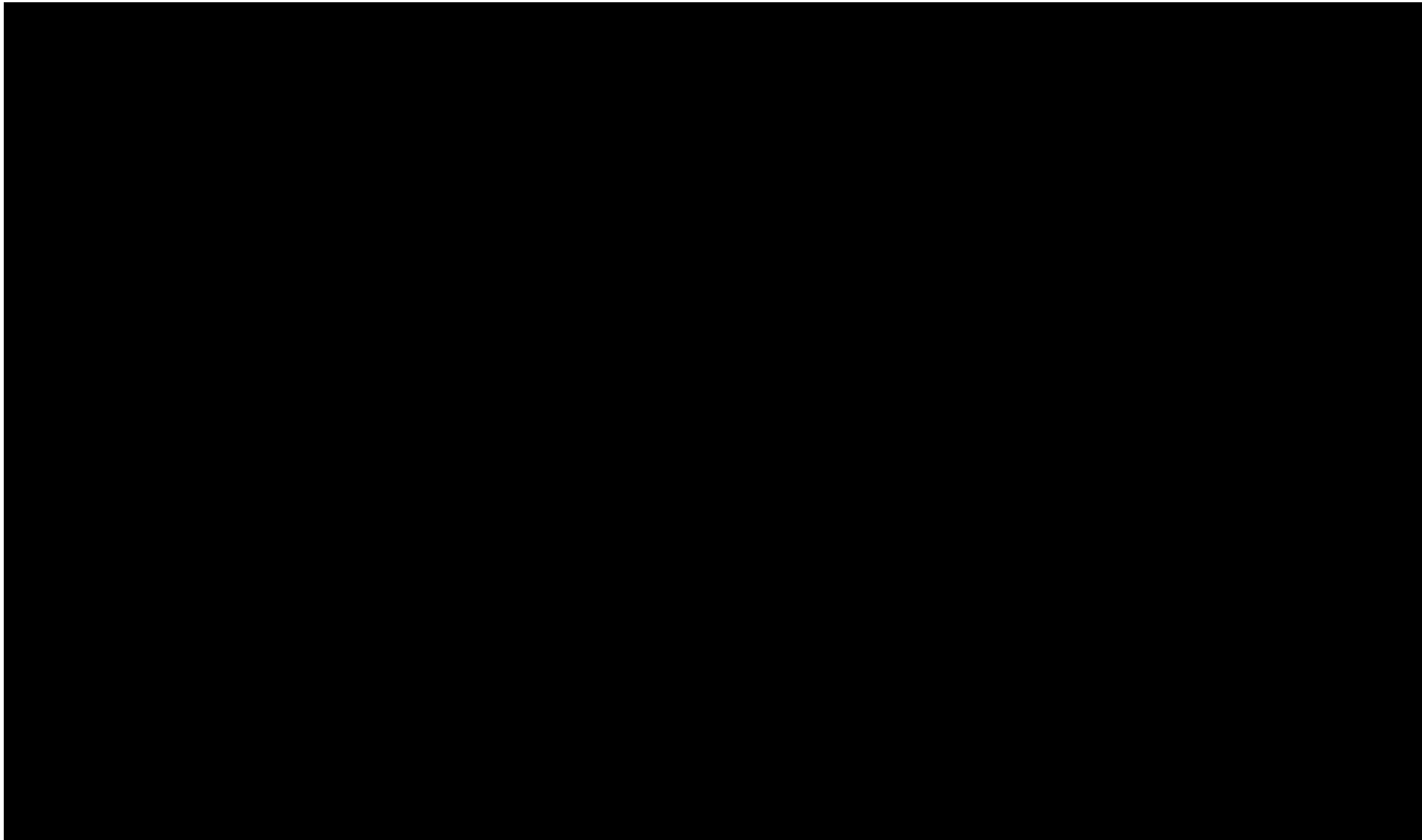
w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.



12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: wczesny rak.

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



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane)

w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.

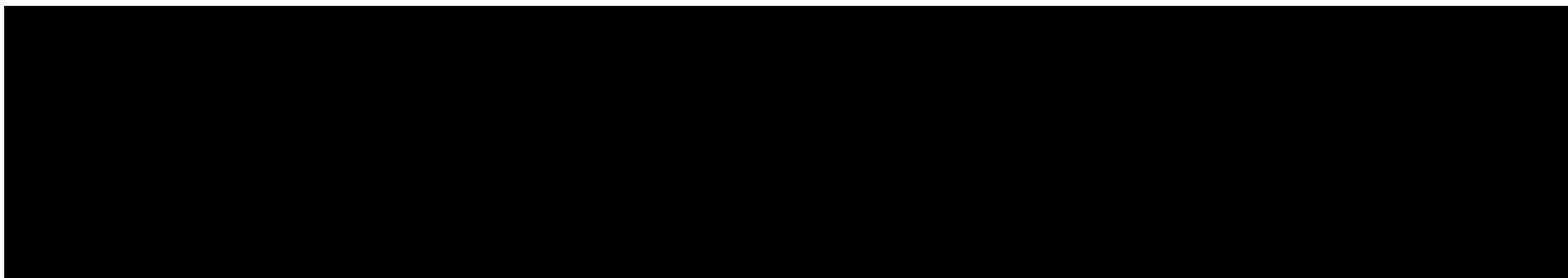
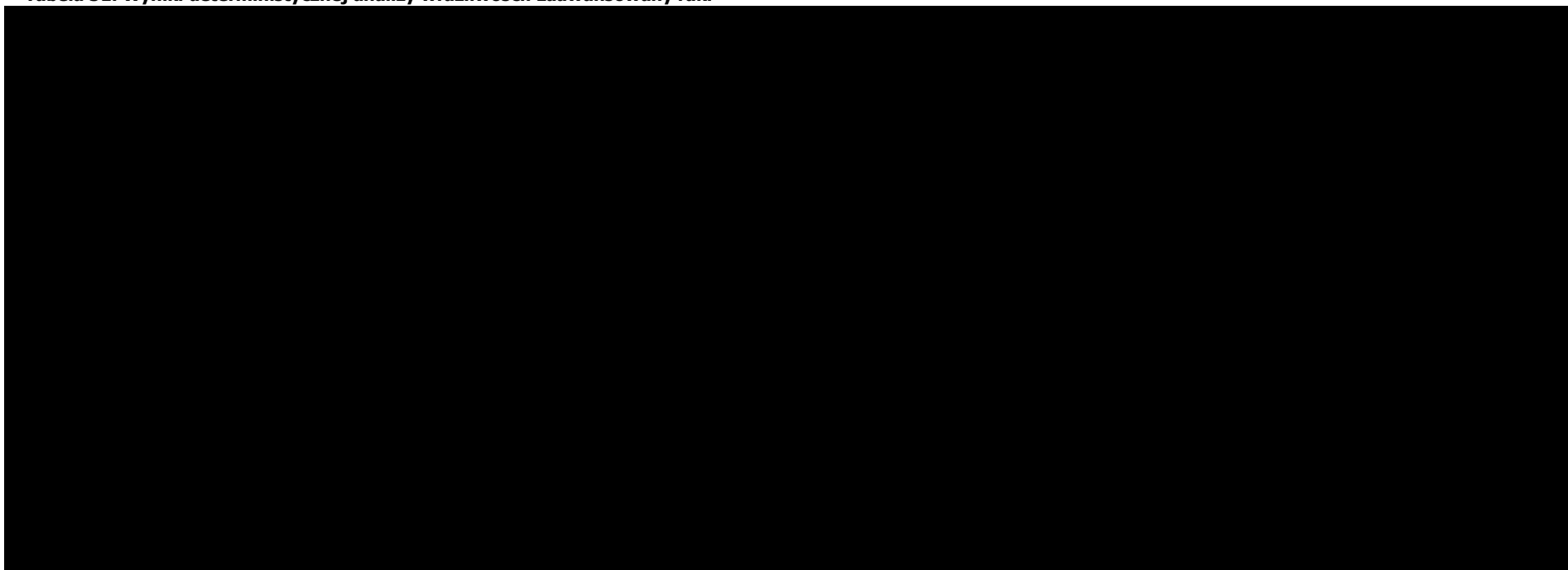
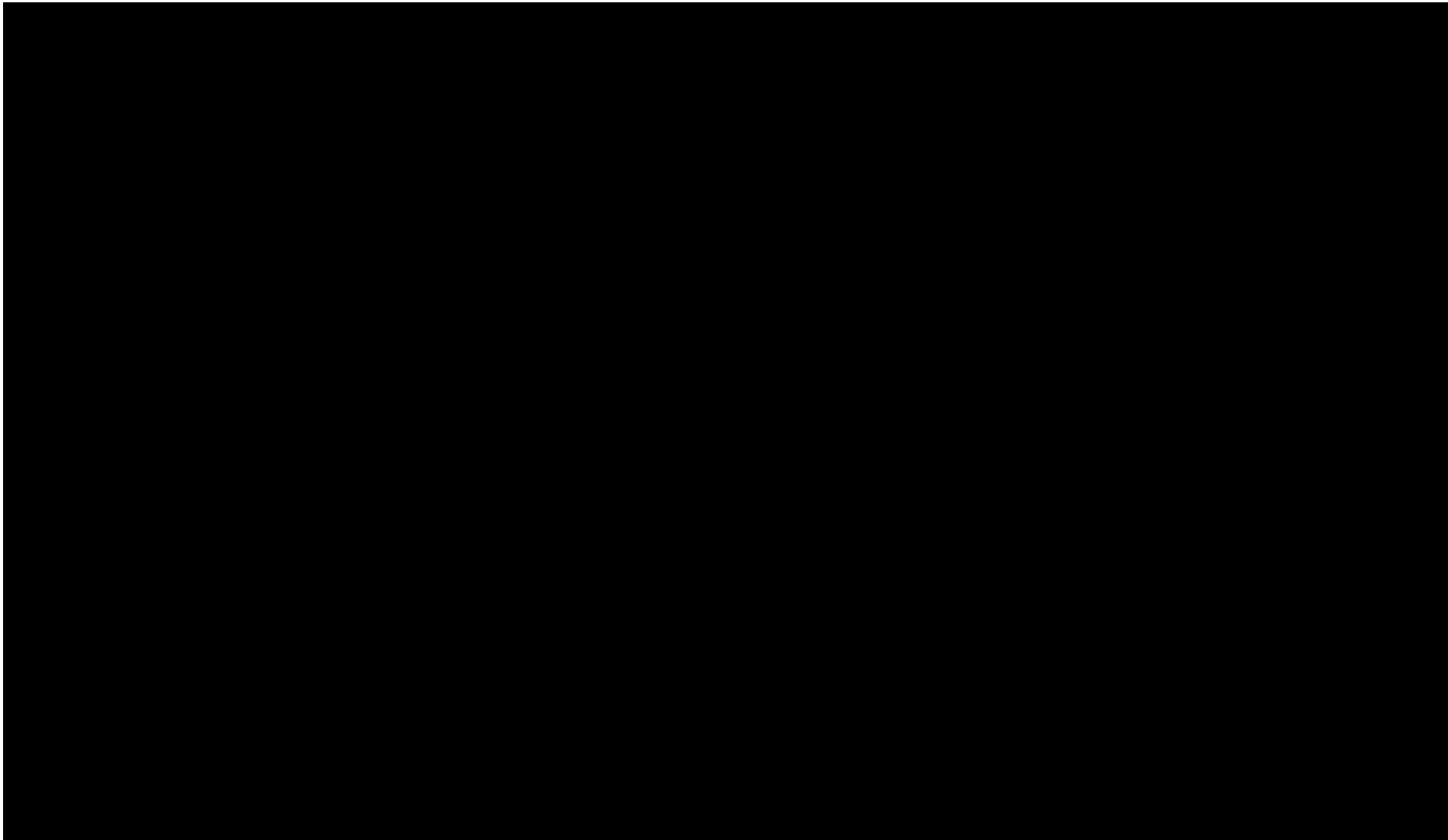


Tabela 51. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: zaawansowany rak.





12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 52. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	Maj 2023
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 maja 2023
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje: grudzień 2022
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 44- Tabela 45.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 44- Tabela 45.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? 	TAK	Tabela 44- Tabela 45.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? 	TAK	Tabela 44- Tabela 45.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy? 	TAK	Tabela 44- Tabela 45.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 43.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 43.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem 	TAK	Tabela 44- Tabela 45.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	Tabela 44- Tabela 45.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

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

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Tabela 48., Tabela 49	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Tabela 47.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?? 	TAK	Rysunek 34.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Rysunek 33.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia	TAK	Rozdział 2.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?			
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentek?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-

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

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

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?			
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia	TAK	Rozdział 12.3.	-

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

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

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