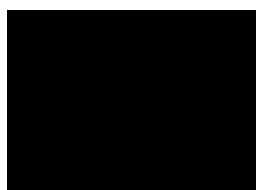




**Lynparza[®] (olaparyb, tabletki powlekane)
w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym
rakiem piersi, u których występują mutacje
*BRCA1/2***

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Kraków, grudzień 2022 (aktualizacja: maj 2023)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Analizę wpływu na budżet 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 wpływu na budżet	Imię i nazwisko	Wkład pracy
Analiza wpływu na budżet została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14 02-676 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE	5
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	11
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	11
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA	13
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	17
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY	18
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	21
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	23
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE	40
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU	41
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	45
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	47
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	53
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO	53
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY	54
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	58
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	64
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	65
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	65
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	65
8. OGRANICZENIA ANALIZY	66
9. DYSKUSJA	67
10. WNIOSKI KOŃCOWE	69
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ	69
12. BIBLIOGRAFIA	70
13. SPIS TABEL	77
14. SPIS RYSUNKÓW	78
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	79

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
BRCA	ang. <i>Breast Cancer Susceptibility Protein Gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
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
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. <i>Hormone receptor-negative / Hormone receptor-positive</i> ; Negatywny / pozytywny status receptorów hormonalnych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IDFS	ang. <i>Invasive Disease-free Survival</i> ; Przeżycie bez choroby inwazyjnej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
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 (Narodowy Fundusz Zdrowia i/lub Ministerstwo Zdrowia)
PFS	ang. <i>Progression-free Survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
PI	ang. <i>Prediction Interval</i> ; Przedział predykcji prognozy
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
TNBC	ang. <i>Triple-negative Breast Cancer</i> ; Potrójnie ujemny rak piersi (tj. HER2- i HR-)
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, niewykazującym nadekspresji receptora typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HER2*), rakiem piersi 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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z 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 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. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie konsekwencje kosztowe różnicy w efektywności klinicznej porównywanych interwencji (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

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

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.

W ramach tego scenariusza uwzględniono obserwację (tj. placebo/brak aktywnego leczenia) w subpopulacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi oraz stosowanie talazoparybu w subpopulacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi.

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1149.0, Olaparyb”, w której wnioskowana technologia jest obecnie refundowana w leczeniu raka jajnika. Tak jak obecnie w przypadku raka jajnika, przy braku określonej zdefiniowanej dawki dobowej dla wnioskowanej technologii [33], w opracowaniu uwzględniono najczęściej stosowaną dobową dawkę (4 tabletki na dobę, niezależnie od wielkości opakowania leku i mocy tabletek, która dostosowywana jest do stanu pacjentów w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych; wśród pacjentów bez zdarzeń niepożądanych – dobową dawkę na poziomie 4 tabletek po 150 mg olaparybu), zgodnie z art. 15 ust. 14 ustawy o refundacji [30]. Ustalono, że 1 opakowanie wnioskowanej technologii (56 tabletek po 150 mg lub 100 mg olaparybu) wystarcza na 14 dni podawania.

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

Koszt 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.

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

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

- danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z lat 1999 – 2019 w zakresie liczby zachorowań na raka piersi osób w wieku 15 lat i starszych [56];
- odsetka występowania HER2-ujemnego raka piersi w zależności od statusu receptorów hormonalnych, określonego na podstawie danych amerykańskich z bazy SEER 2022 (2015-2019, populacja biała) [58], które zostały częściowo potwierdzone doniesieniami z Polski (Rogoża-Janiszewska 2021 [59] i Biesaga 2021 [61]);
- odsetka raka piersi zaawansowanego miejscowo (guz ograniczony do narządu), zaawansowanego regionalnie (zajęte regionalne węzły chłonne) i uogólnionego (przerzuty odległe) w momencie zachorowania na podstawie danych KRN z 2010 i 2016 roku [56];
- odsetka wczesnego raka wysokiego ryzyka oraz raka zaawansowanego wśród pacjentów z rakiem miejscowym, regionalnym i uogólnionym;
- odsetka chorych, u których przeprowadzane będą testy genetyczne na obecność mutacji genu *BRCA* w przypadku refundacji wnioskowanej technologii, określonego na podstawie analizy zakresu stosowania olaparybu wśród pacjentów z innymi nowotworami w Polsce (jako referencję uwzględniono dostępne od 2016 roku w Polsce stosowanie olaparybu w leczeniu *BRCA*-dodatnich pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika);
- odsetka pozytywnych wyników testu na obecność mutacji *BRCA* wśród pacjentów z rakiem piersi, określonego na podstawie danych z badania Polak 2017 [60];
- założenia, że większość pacjentów spełnia pozostałe kryteria realizacji proponowanego programu lekowego.

Na podstawie ww. danych przeprowadzono modelowanie populacyjne mające za zadanie zidentyfikować pacjentów z subpopulacji wczesnego raka piersi oraz pacjentów z subpopulacji zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, u których możliwa była ocena występowania mutacji *BRCA* i zastosowania olaparybu w przypadku jego refundacji we wnioskowanym wskazaniu. W ramach modelowania uwzględniono:

- średnie roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej w wieku 55 - 64 lat, określone na podstawie średniego 5-letniego ryzyka zgonu kobiety z populacji generalnej Polski [64], zależnej od wieku liczby zachorowań na raka piersi w 2019 roku wg KRN [56] oraz względnego 5-letniego przeżycia chorego na raka piersi (iloraz przeżycia w grupie i przeżycia w populacji generalnej) w zależności od typu raka piersi (rak piersi potrójnie ujemny lub HER2-,HR+) i lokalizacji raka (miejscowy, regionalny, uogólniony) w celu określenia średniego rocznego ryzyka zgonu chorego na raka piersi;
- roczny wskaźnik nawrotu raka, określony na podstawie danych z badania OlympiA (178 zdarzeń u 915 chorych po 42. miesiącach leczenia) [80] wśród chorych z wczesnym rakiem wysokiego ryzyka oraz względnego hazardu (HR) występowania nawrotu w grupie chorych z wysokim ryzykiem, w porównaniu do względnego hazardu w grupie chorych z niskim ryzykiem na podstawie danych z badania CAB [74].

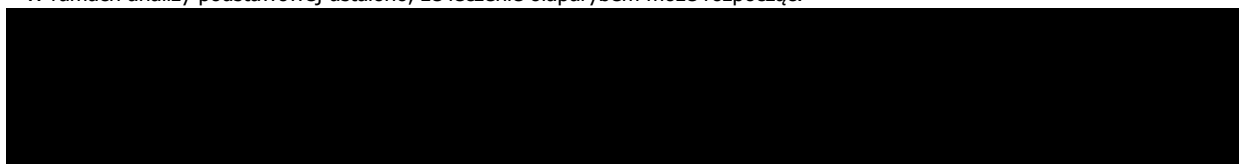
Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem uwzględniono możliwość zastosowania olaparybu wśród pacjentów z wczesnym rakiem piersi rozpoznanych w danym roku (tj. tylko w przypadku rocznych kohort zachorowalności – dane typu zapadalność) oraz pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi rozpoznanych w danym roku oraz w poprzedzających latach (dane typu chorobowość).

W scenariuszu nowym uwzględniono stosowanie olaparybu wśród wszystkich pacjentów z subpopulacji wczesnego raka w miejsce obserwacji. Mając na uwadze podobną skuteczność kliniczną, ale korzystniejszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii

względem talazoparybu, w scenariuszu nowym założono zastosowanie olaparybu u [REDACTED] pacjentów z subpopulacji zaawansowanego lub przerzutowego raka, którzy w chwili obecnej rozpoczynaliby leczenie talazoparybem.

Na podstawie ww. danych określono liczbę pacjentów z rakiem piersi, którzy co roku mogą rozpoczynać leczenie olaparybem w przypadku jego refundacji.

W ramach analizy podstawowej ustalono, że leczenie olaparybem może rozpocząć:



Stosunkowo szerokie zakresy niepewności liczebności populacji docelowej wynikały z uwzględnienia całego zakresu niepewności wszystkich parametrów niepewnych. Z tej przyczyny wyniki skrajnych wariantów cechują się bardzo niskim prawdopodobieństwem wystąpienia ($\leq 2,5\%$ dla każdego parametru).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modeli decyzyjnych szczegółowo opisanych na etapie Analizy ekonomicznej [159].

Modelowanie przeprowadzone na etapie Analizy ekonomicznej [159] uwzględniało dane 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 raka piersi). W ramach badania OlympiAD porównywano skuteczność kliniczną stosowania olaparybu z chemioterapią jednolekową (w badaniu uwzględniono: erybulinę, kapecytabinę lub winorelbinę). Dla porównania wnioskowanej technologii z talazoparybem wykorzystano informacje na temat czasu do dyskontynuacji leczenia olaparybem w badaniu OlympiAD oraz wyniki porównania pośredniego skuteczności tych leków [41]; dane te wykorzystano przy ocenie odsetka pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi kontynuujących leczenie inhibitorem PARP.

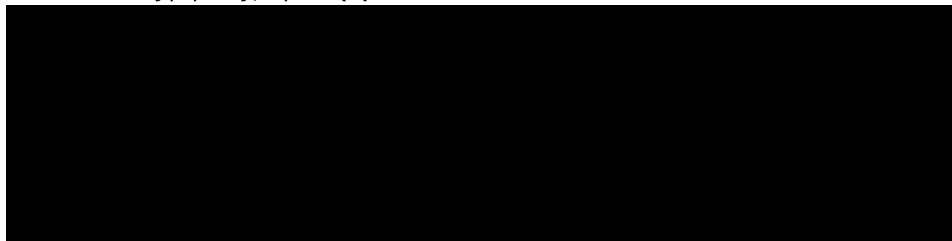
Wyniki Analizy klinicznej [41] świadczyły o braku istotnych różnic w skuteczności klinicznej i długości stosowania porównywanych inhibitorów PARP (olaparyb vs talazoparyb); zaobserwowano jedynie niższą częstotliwość wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu olaparybu w miejsce talazoparybu, co świadczyłoby o lepszym profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. 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 badaniach klinicznych. W przypadku talazoparybu, na podstawie dostępnych danych raportowanych w badaniu EMBRACA [158], uwzględniono redukcję zalecanej dawki dobowej (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.

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

WYNIKI I WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) we wnioskowanym wskazaniu będzie związane [REDAKTOWANE], przeznaczonego na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

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



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

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

[REDAKTOWANE] Niemniej jednak, założenia modelowania oraz zakres niepewności parametrów wykorzystywanych w modelowaniu na etapie Analizy ekonomicznej [159] nie miały istotnego wpływu na wyniki (zmiana względem analizy podstawowej nie przekraczająca [REDAKTOWANE]). Maksymalne wydatki z budżetu płatnika publicznego obserwowane w analizie wrażliwości nie były wyższe od wyników wariantu maksymalnego liczebności populacji docelowej.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z rakiem piersi w wyniku leczenia olaparybem w miejsce obserwacji (wczesny rak) lub chemioterapii (rak zaawansowany lub przerzutowy) [41].

Poprawa wyników zdrowotnych wśród chorych z wczesnym 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% [41]), jak i w ramach ekstrapolacji dostępnych danych klinicznych na horyzont trwania życia pacjenta, przeprowadzonej na etapie analizy ekonomicznej [159] (m.in. przedłużenie średniej długości życia bez nawrotu raka o 2,7 roku; przedłużenie średniej długości życia chorych o 2,4 roku). Co istotne, olaparyb to pierwszy i jedyny lek stosowany we wczesnym raku piersi, który pozwolił istotnie wydłużyć przeżycia 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].

Poprawa wyników zdrowotnych wśród chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi po zastosowaniu olaparybu obserwowana była 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 względem chemioterapii). Wyniki porównania pośredniego wskazywały, że stosowanie olaparybu w tej grupie chorych jest tak samo skuteczne, ale cechuje się lepszym profilem bezpieczeństwa względem talazoparybu [41]. Na etapie analizy ekonomicznej [159] ustalono, że stosowanie olaparybu przy uwzględnieniu sugerowanego porozumienia podziału ryzyka stanowi tańszą i bardziej

bezpieczną alternatywę dla leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z uwzględnieniem aktualnie refundowanego talazoparybu.

Pomimo tego, że [redacted] pozwala na uzyskanie lepszych wyników zdrowotnych wśród chorych z niekorzystnym rokowaniem. Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność olaparybu wśród pacjentów z rakiem piersi, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tych chorych.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania zalecanej przez wytyczne kliniczne [40] opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Większość chorych z analizowanej populacji nie ma w chwili obecnej możliwości zastosowania inhibitora PARP (olaparyb teoretycznie dostępny jedynie w ramach ratunkowego dostępu wśród pacjentów z wczesnym rakiem piersi). Postępowanie terapeutyczne opiera się na braku leczenia (tylko obserwacja), które nie pozwala na uzyskanie zadowalających wyników zdrowotnych. Nie ma obecnie żadnego dedykowanego leczenia w grupie pacjentów z wczesnym rakiem piersi. Tym samym ustalono, że stosowanie olaparybu wśród pacjentów z wczesnym rakiem piersi będzie odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby kliniczne pacjentów z tej subpopulacji.

W przypadku pacjentów z subpopulacji z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, olaparyb będzie stanowił alternatywę dla talazoparybu, zmniejszając obciążenie pacjenta wynikające z mniejszego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub konieczności kolejnych wizyt w szpitalu w celu dostosowania dawki leku.

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że [redacted]

[redacted] Niemniej jednak, [redacted]

Przedstawiona kwota [redacted]

[redacted] z budżetu przeznaczanego na refundację leków w 2023 roku (na podstawie stopnia wykonania budżetu w okresie styczeń – marzec 2023 roku). Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na fakt, że ww. kwoty są to [redacted] które z wysokim prawdopodobieństwem nie będą obserwowane w praktyce klinicznej.

Łącznie ww. aspekty świadczą, że refundacja wnioskowanej technologii nie będzie [redacted]

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, 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 pacjentów z rakiem piersi.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z 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. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie konsekwencje kosztowe różnicy w efektywności klinicznej porównywanych interwencji (O);

- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

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

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu refundacji ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny. Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej i sumaryczne zużycie zasobów medycznych zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

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

Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet, wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [159].

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

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

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

Firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza® pod postacią tabletek powlekanych po 150 mg 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 rakiem piersi wysokiego ryzyka, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z obecnością mutacji w genie *BRCA* [37], [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 lub przerzutowego 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”, w której jest refundowana. 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”, w której 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]

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

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.

Aspekt	Wartość
Wnioskowana technologia	
Nazwa handlowa	Lynparza®
Substancja czynna	<i>olaparibum</i>
Kod ATC	L01XX46 [33]
Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu	16 grudnia 2014 roku (olaparyb, kapsułki) 12 czerwca 2019 roku (tabletki we wnioskowanym wskazaniu; nr EU: EU/1/14/959/002 i EU/1/14/959/004)
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane
Zawartość opakowania	56 tabletek po 150 mg lub 100 mg
Kod(y) GTIN	05000456031318, 05000456031325
DDD	Brak [33]; przyjęto PDD na poziomie 4 tabletek (niezależnie od mocy) na dobę
Kategoria dostępności leku	Rpz
Podmiot odpowiedzialny	AstraZeneca AB
Sugerowany sposób finansowania	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])
Grupa limitowa	Istniejąca, „1149.0, Olaparyb”
Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatny (art. 14 ustawy [30])
[REDACTED]	[REDACTED]
Sposób kalkulacji limitu finansowania	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])
[REDACTED]	Istniejąca, „1149.0, Olaparyb”

PDD, ang. *Prescribed Daily Dosis* – najczęściej stosowana dawka dobową [30]

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 (tj. 12 miesięcy), 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 OlympiAD (por. Analizy ekonomicznej [159]).

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).

Na podstawie niepublikowanych danych z badań klinicznych OlympiA i OlympiAD (ilorazu całkowitego okresu leczenia lub całkowitego zamierzonego okresu leczenia i rzeczywistego okresu przyjmowania leku, zdefiniowanego jako całkowity okres leczenia pomniejszony o sumaryczną długość przerw w przyjmowaniu leku) określono wypadkowy odsetek okresu leczenia związany z przyjmowaniem tabletek olaparybu. [REDACTED]

[REDACTED] (por. informacje przedstawione w arkuszu „okres leczenia” modelu BIA) i został uwzględniony przy modelowaniu.

Wypadkowe zużycie wnioskowanej technologii określono na podstawie wyników modelowania przeprowadzonego na etapie analizy ekonomicznej [159] i uwzględniającego jako dane wejściowe: wyniki badań OlympiA i OlympiAD, pod postacią czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) oraz opisanego powyżej odsetka przyjętych tabletek.

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].

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet uwzględniono średnie roczne, niezdyktowane zużycie wnioskowanej technologii w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie, określone na podstawie modeli analizy ekonomicznej [159] (por. arkusz „Obliczenia_BIA” modelu).

[REDACTED]

Wszystkie wyniki analizy ekonomicznej [159] uwzględnione w BIA przedstawiono w rozdziale 2.7. W obliczeniach założono, że każdy pacjent z analizowanej populacji rozpoczyna leczenie 1 stycznia każdego roku horyzontu czasowego BIA.

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

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

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

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy [30].

Co więcej, w ramach analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [159] nie zidentyfikowano kategorii kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy istotnie wpływających na wynik.

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

Uwzględniona perspektywa ekonomiczna odpowiada jednocześnie perspektywie wspólnej (płatnik publiczny + pacjent), o czym świadczą wyniki analizy wrażliwości (scenariusz „SA 91”), uwzględniającej zidentyfikowane kategorie kosztu z perspektywy pacjenta.

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

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

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

Można przypuszczać, że ze względu na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji oraz refundację olaparybu w leczeniu raka jajnika, moment stabilizacji analizowanego rynku powinien wystąpić szybko – będzie to prawdopodobnie około 2 lat.

Zgodnie z wynikami badań klinicznych OlympiA i OlympiAD, mediana okresu stosowania olaparybu we wczesnym i zaawansowanym lub przerzutowym raku wyniosła odpowiednio 0,997 i 0,683 roku [80], [81]. Średnia długość stosowania olaparybu w obrębie obydwu badań nie przekraczała roku (306,5 dnia w OlympiA oraz 315,8 dnia w OlympiAD – na podstawie niepublikowanych danych z badań).

Dane z badań uwzględniają również obserwacje odcięte (tj. pacjentów kontynuujących leczenie w momencie zakończenia okresu obserwacji badania). Niemniej jednak przeprowadzona ekstrapolacja danych z badań klinicznych w obrębie Analizy ekonomicznej [159] wykazała, że mniej niż 1/3 pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi będzie kontynuować leczenie inhibitorem PARP przez okres dłuższy od 1 roku; mniej niż 1/8 – przez okres dłuższy niż 2 lata.

Na podstawie powyższych informacji ustalono, że zdecydowana większość pacjentów z rakiem piersi (zarówno wczesnym jak i zaawansowanym lub przerzutowym) nie będzie stosowała olaparybu przez okres dłuższy niż 1 rok.

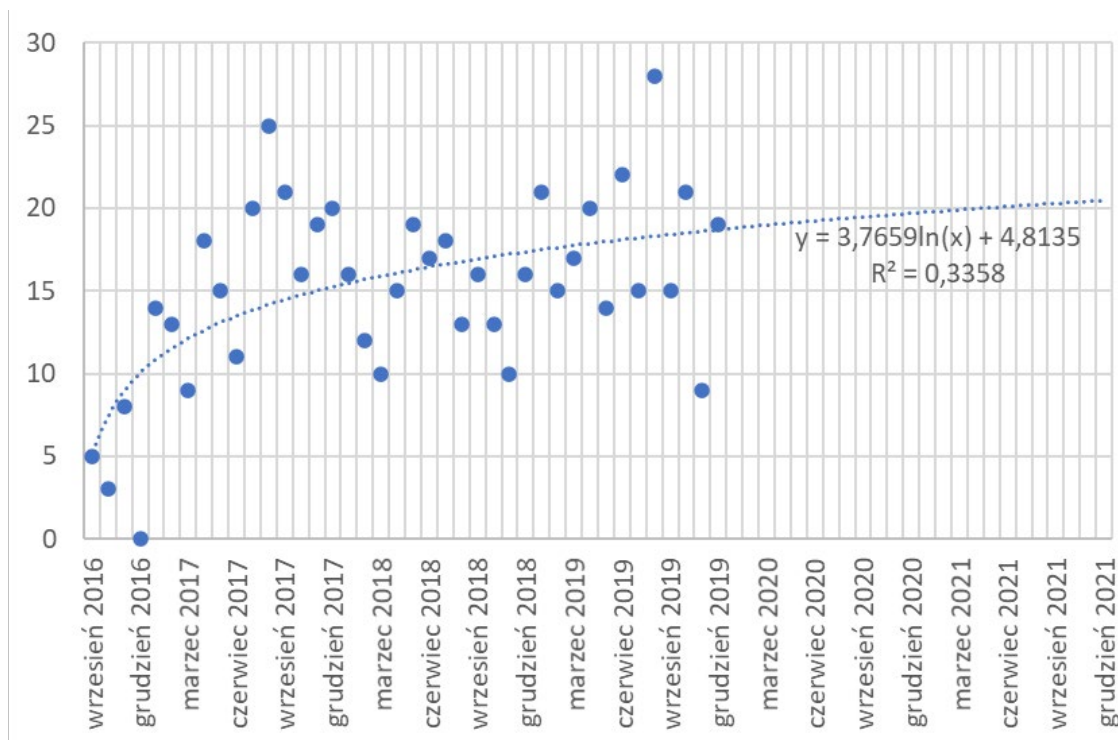
Powyższe oznacza, że zużycie wnioskowanej technologii w danym roku powinno się ustabilizować już w pierwszych latach realizacji proponowanego programu lekowego (w danym roku udział leku

stosowanego u chorych, którzy rozpoczęli leczenie w latach poprzednich będzie znikomy) – nawet już po pierwszym roku.

Potwierdzeniem 2-letniego horyzontu czasowego jest analiza liczby pacjentów włączanych do leczenia olaparybem (kapsułki) chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika (por. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6616-48-2020-zlc>).

Zgodnie z danymi przedstawionymi w materiałach opublikowanych przez AOTMiT (dane wnioskodawcy potwierdzone danymi z uchwał Rady NFZ za poszczególne lata) w kolejnych latach refundacji olaparybu pod postacią kapsułek jego stosowanie rozpoczynało: 16 pacjentek w 2016 roku (lek refundowany od września 2016 roku), 201 pacjentek w 2017 roku, 175 pacjentek w 2018 roku, 216 pacjentek w 2019 roku oraz 215 pacjentek w 2020 roku. Prognoza liczby pacjentek rozpoczynających leczenie w programie na lata 2021 – 2026 wykazała roczną liczbę w zakresie od 216 do 225. Może to oznaczać, że stabilną wartość liczby pacjentek rozpoczynających leczenie w programie dla olaparybu (kapsułki) osiągnięto po około dwóch latach od objęcia refundacją.

Okres ten potwierdzają również dane dotyczące miesięcznej liczby pacjentek z rakiem jajnika rozpoczynających leczenie w programie w Polsce (poniżej).



Rysunek 1. Liczba pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika rozpoczynających leczenie olaparybem (kapsułki) w programie lekowym w Polsce – dane Wnioskodawcy wykorzystane w analizach przedkładanych AOTMiT (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6616-48-2020-zlc>).

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

Na podstawie przedstawionych powyżej aspektów, w ramach analizy wpływu na budżet refundacji ceny produktu leczniczego Lynparza® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego. Przeprowadzono ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie 2 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego i założeniu inicjalizacji proponowanego programu lekowego na początku 2024 roku.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

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

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów z rakiem piersi, którzy w wyniku inicjalizacji proponowanego programu lekowego będą korzystać z inhibitorów PARP (olaparybu lub talazoparybu) w danym roku w Polsce (por. rozdział 2.5.1.). Uwzględniono wszystkie różniące koszty bezpośrednio medyczne w okresie podawania porównywanych technologii oraz po jego zakończeniu (od włączenia do obserwacji do końca horyzontu czasowego BIA).

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 lub przerzutowego raka piersi mają dostęp do innego inhibitora PARP – talazoparybu [37].

Tym samym w scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji. W ramach tego scenariusza uwzględniono obserwację (tj. placebo/brak aktywnego leczenia) w subpopulacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi oraz stosowanie talazoparybu w subpopulacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi.

W nowym scenariuszu założono stosowanie olaparybu w miejsce obserwacji wśród wszystkich pacjentów z subpopulacji wczesnego raka, spełniających kryteria proponowanego programu lekowego, tj. przede wszystkim wśród pacjentów, u których wykazano obecność mutacji *BRCA*. Przyjęto, że decyzja o przeprowadzeniu badania na obecność mutacji w genie *BRCA* będzie bezpośrednio przekładała się na chęć wykorzystania olaparybu w przypadku spełnienia pozostałych kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego.

Mając na uwadze podobną skuteczność kliniczną, ale korzystniejszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii względem talazoparybu [41], w scenariuszu nowym założono zastosowanie olaparybu [REDACTED]

pacjentów z subpopulacji zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, którzy w chwili obecnej rozpoczynaliby leczenie talazoparybem.

Zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [159] w opracowaniu uwzględniono możliwość wystąpienia różnicy między stosowaniem wnioskowanej technologii a komparatorami w zakresie efektów zdrowotnych i/lub ryzyka zdarzeń niepożądanych. W opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe efektywności porównywanych interwencji. Uwzględniono wyniki modeli Analizy ekonomicznej [159] pod postacią rocznego kosztu lub zużycia zasobu medycznego, będącego konsekwencją różnicy w skuteczności porównywanych interwencji.

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

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

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

2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

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

- leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów 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 pacjentów 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 taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, lub w przypadku przeciwwskazań do terapii antracykliną i 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 wykorzystano wyniki modeli Analizy ekonomicznej [159]. Oznacza to, że uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami tych modeli.

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 [155]) wpływające na wyniki modeli analizy ekonomicznej.

	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.

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów od potencjalnego momentu zastosowania pierwszej dawki wnioskowanej technologii w horyzoncie czasowym analizy do zgonu lub zakończenia horyzontu czasowego analizy. Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy.

W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku każdego roku (liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku) i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modeli Analizy ekonomicznej [159].

Wykorzystano wyniki modeli Analizy ekonomicznej [159] pod postacią rocznego zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjenta, rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

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

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego. Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z lat 1999 – 2019 w zakresie liczby zachorowań na raka piersi osób w wieku 15 lat i starszych [56];

- odsetka występowania HER2-ujemnego raka piersi w zależności od statusu receptorów hormonalnych, określonego na podstawie danych amerykańskich z bazy SEER 2022 (2015-2019, populacja biała) [58], które zostały częściowo potwierdzone doniesieniami z Polski (Rogoża-Janiszewska 2021 [59] i Biesaga 2021 [61]);
- odsetka raka piersi zaawansowanego miejscowo (guz ograniczony do narządu), zaawansowanego regionalnie (zajęte regionalne węzły chłonne) i uogólnionego (przerzuty odległe) w momencie zachorowania na podstawie danych KRN z 2010 i 2016 roku [56];
- odsetka wczesnego raka wysokiego ryzyka oraz raka zaawansowanego wśród pacjentów z rakiem miejscowym, regionalnym i uogólnionym;
- odsetka chorych, u których przeprowadzane będą testy genetyczne na obecność mutacji genu *BRCA* w przypadku refundacji wnioskowanej technologii, określonego na podstawie analizy zakresu stosowania olaparybu wśród pacjentów z innymi nowotworami w Polsce;
- odsetka pozytywnych wyników testu na obecność mutacji *BRCA* wśród pacjentów rakiem piersi określonego na podstawie danych z badania Polak 2017 [60];
- założenia, że większość pacjentów spełnia pozostałe kryteria realizacji proponowanego programu lekowego.

Na podstawie ww. danych przeprowadzono modelowanie populacyjne, mające za zadanie zidentyfikować pacjentów z subpopulacji wczesnego raka piersi oraz pacjentów z subpopulacji zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, u których możliwa była ocena występowania mutacji *BRCA* i zastosowania olaparybu w przypadku jego refundacji we wnioskowanym wskazaniu. W ramach modelowania uwzględniono:

- średnie roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej w wieku 55 - 64 lat, określone na podstawie średniego 5-letniego ryzyka zgonu kobiety z populacji generalnej Polski [64], zależnej od wieku liczby zachorowań na raka piersi w 2019 roku wg KRN [56] oraz względnego 5-letniego przeżycia chorego na raka piersi (iloraz przeżycia w grupie i przeżycia w populacji generalnej) w zależności od typu raka piersi (rak piersi potrójnie ujemny lub HER2-,HR+) i lokalizacji (miejscowy, regionalny, uogólniony), w celu określenia średniego rocznego ryzyka zgonu chorego na raka piersi;
- roczny wskaźnik nawrotu raka, określony na podstawie danych z badanie OlympiA (178 zdarzeń u 915 chorych po 42 miesiącach leczenia) [80] wśród chorych z wczesnym rakiem wysokiego ryzyka oraz względnego hazardu (HR) występowania nawrotu w grupie chorych z wysokim ryzykiem, w porównaniu do względnego hazardu w grupie chorych z niskim ryzykiem na podstawie danych z badania CAB [74].

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem uwzględniono możliwość zastosowania olaparybu wśród pacjentów z wczesnym rakiem piersi rozpoznanych w danym roku (tj. tylko w przypadku rocznych kohort

zachorowalności – dane typu zapadalność) oraz pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi rozpoznanych w danym roku oraz poprzedzających latach (dane typu chorobowość).

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

W ramach niniejszej analizy uwzględniono pacjentów z rakiem piersi. Liczebność populacji chorych na raka jajnika, raka trzustki i raka prostaty nie była szacowana w ramach niniejszego opracowania, gdyż populacje te stanowiły przedmiot innych wniosków o refundację Lynparza®.

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

W pierwszej kolejności przeprowadzono ekstrapolację liczby zachorowań na raka piersi wśród osób w wieku 15 lat i starszych wg KRN [56] na horyzont czasowy analizy.

Uwzględniono model regresji liniowej – żaden z innych modeli nie stanowił istotnie lepszego dopasowania do danych KRN.

Wyniki ekstrapolacji przedstawiono poniżej (szczegóły w arkuszu „DaneBIA” modelu).

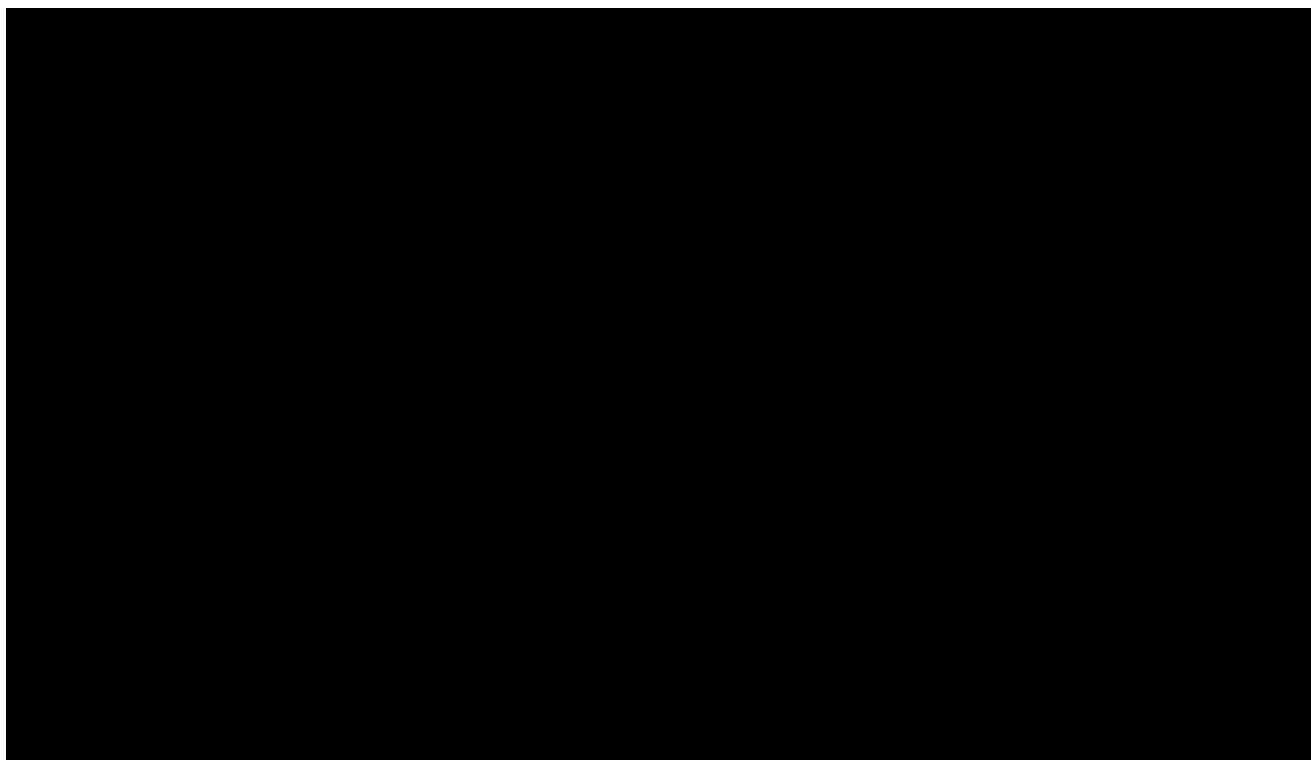

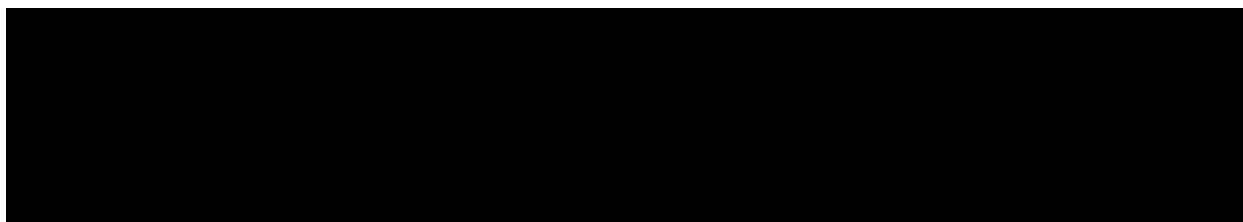


Tabela 3. Liczba zachorowań na raka piersi wśród kobiet i mężczyzn w wieku 15 lat i starszych: dane KRN [56] i ekstrapolacja z 95% przedziałem predykcji (PI).





Otrzymane liczebności zachorowań w kohortach w danym roku podzielono ze względu na status HER2 i status receptorów hormonalnych. W tym celu uwzględniono odsetek występowania HER2-ujemnego raka piersi w zależności od statusu receptorów hormonalnych, określonego na podstawie danych amerykańskich z bazy SEER 2022 (2015-2019, populacja biała) [58] w wariantcie prawdopodobnym oraz danych z Polski (Rogoża-Janiszewska 2021 [59] i Biesaga 2021 [61]) w wariantach skrajnych.

Dane przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Odsetek HER2-ujemnego raka piersi [58], [59], [61].

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
HER2-, HR- (TNBC)			
HER2-, HR+			

TNBC – potrójnie ujemny rak piersi (ang. *Triple Negative Breast Cancer*).

Mając na uwadze, że wnioskowane wskazanie dotyczy raka piersi w różnym stadium zaawansowania, w opracowaniu uwzględniono typowy dla danych epidemiologicznych podział rozpoznania raka na: zaawansowanego miejscowo (guz ograniczony do narządu), zaawansowanego regionalnie (zajęte regionalne węzły chłonne) i uogólnionego (przerzuty odległe) w momencie zachorowania. Wykorzystano dane KRN z 2010 i 2016 roku [56]. Niemniej jednak, ze względu na zmianę udziału raka miejscowego w czasie, przeprowadzono ekstrapolację tych danych na horyzont czasowy analizy (tabela poniżej).

Tabela 5. Podział raka piersi ze względu na stopień zaawansowania.

	2010 [56]	2016 [56]	2022	2023	2024	Średnia 2022 – 2024
Miejscowy						
Regionalny						
Uogólniony						

W analizach uwzględniono średnią z udziału ekstrapolowanego na lata 2022 – 2024; dane z 2022 i dane dla 2024 uwzględniono w wariantach skrajnych.

W następnej kolejności, opierając się na charakterystykach rozpatrywanych wskazań do stosowania wnioskowanej technologii oraz przy dostępie do informacji na temat klasyfikacji wczesnego raka,

uwzględnionego w badaniu OlympiA [80] oraz badaniu CAB [74], poszczególne stadia zaawansowania raka piersi (miejscowy, regionalny, uogólniony) przypisano do stanów klinicznych bezpośrednio odnoszących się do wskazań do stosowania wnioskowanej technologii. Przyjęto, że wczesny rak piersi wysokiego ryzyka stanowi około 50% (od 45% do 55%) raka miejscowego oraz 70% (od 60% do 80%) raka regionalnego. Rak zaawansowany stanowił 30% (od 20% do 40%) raka regionalnego oraz 100% raka uogólnionego. Dopełnieniem ww. stanów był wczesny rak piersi niewysokiego ryzyka (50%, od 35% do 55% raka miejscowego).

Na podstawie powyższych informacji określono liczbę zachorowań na raka piersi, osobno dla raka piersi potrójnie ujemnego i HER2- HR+, w stanach: „wczesny rak piersi wysokiego ryzyka”, „wczesny rak piersi niskiego ryzyka” i „zaawansowany lub przerzutowy rak piersi”.

W danym roku pacjenci ze stanu „wczesny rak piersi wysokiego ryzyka” kwalifikowaliby się do leczenia olaparybem w proponowanym programie lekowym w przypadku potwierdzenia obecności mutacji *BRCA* i spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji (np. uprzednie leczenie). Do leczenia olaparybem wczesnego raka piersi kwalifikują się praktycznie tylko chorzy z danej kohorty zapadalnościowej ze względu na specyficzny moment zastosowania tego leku (po chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej, po zabiegu resekcji).

Niemniej jednak, olaparyb lub talazoparyb w leczeniu raka zaawansowanego lub przerzutowego może być stosowany niezależnie od czasu jaki upłynął od diagnozy. Tym samym do proponowanego programu lekowego włączeni będą mogli być pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi rozpoznany w danym roku lub w latach poprzednich. Co więcej, mogą to być również pacjenci po wznowie raka, tj. pacjenci z rozpoznany wczesnym rakiem, który nawrócił pod postacią choroby zaawansowanej.

Mając powyższe na uwadze, w ramach analizy przeprowadzono modelowanie populacyjne mające za zadanie zidentyfikować pacjentów z subpopulacji wczesnego raka piersi oraz pacjentów z subpopulacji zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, u których możliwa była ocena występowania mutacji *BRCA* i zastosowania inhibitora PARP (talazoparybu lub olaparybu w przypadku jego refundacji we wnioskowanym wskazaniu). W ramach modelowania do oceny rocznego ryzyka zgonu uwzględniono:

- średnie roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej w wieku 55 - 64 lat, określonego na podstawie średniego 5-letniego ryzyka zgonu kobiety z populacji generalnej Polski (1,01%) [64];
- zależną od wieku liczbę zachorowań na raka piersi w 2019 roku wg KRN [56] oraz względne 5-letnie przeżycie chorego na raka piersi (iloraz przeżycia w grupie i przeżycia w populacji generalnej) w zależności od typu raka piersi (rak piersi potrójnie ujemny lub HER2- HR+) i lokalizacji (miejscowy, regionalny, uogólniony) [58].

Tabela 6. Względne 5-letnie przeżycie (iloraz przeżycia w grupie i przeżycia w populacji generalnej) w zależności od typu raka piersi i lokalizacji [58].

	Miejscowe stadium	Regionalne stadium	Uogólnione stadium
HR+/HER2-			
TNBC			

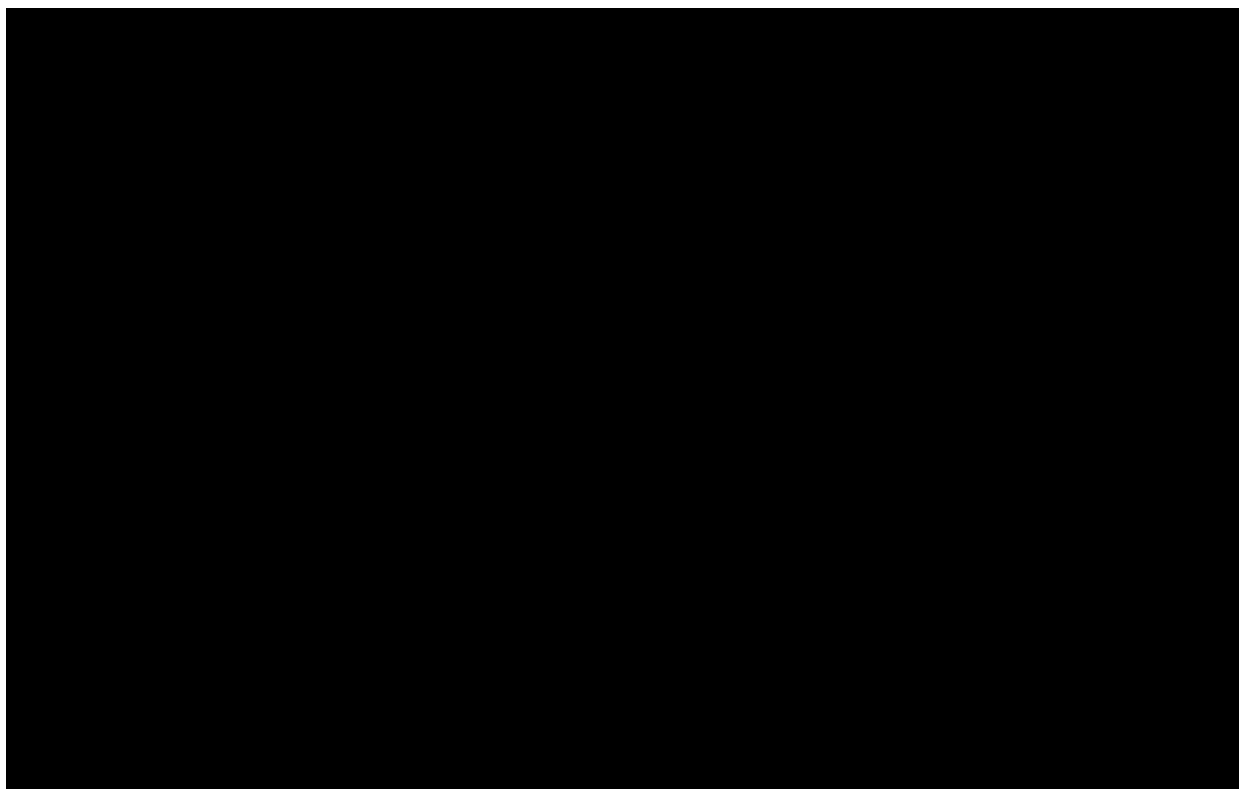
Na podstawie ww. wartości określono średni roczny wskaźnik przeżycia wśród pacjentów w ww. stadiach choroby i ze względu na status receptorów. Dane te przy uwzględnieniu informacji na temat odsetka pacjentów w rozpatrywanych stanach klinicznych (wczesny, zaawansowany lub przerzutowy rak) posłużyły do określenia rocznego wypadkowego ryzyka zgonu w modelu populacyjnym – tabela poniżej (szczegóły w arkuszach „Ustawienia_BIA” i „DaneBIA” modelu).

Tabela 7. Uwzględnione w modelowaniu roczne ryzyko zgonu chorych na raka piersi.

	Wczesny, niskie ryzyko	Wczesny, wysokie ryzyko	Zaawansowany lub przerzutowy

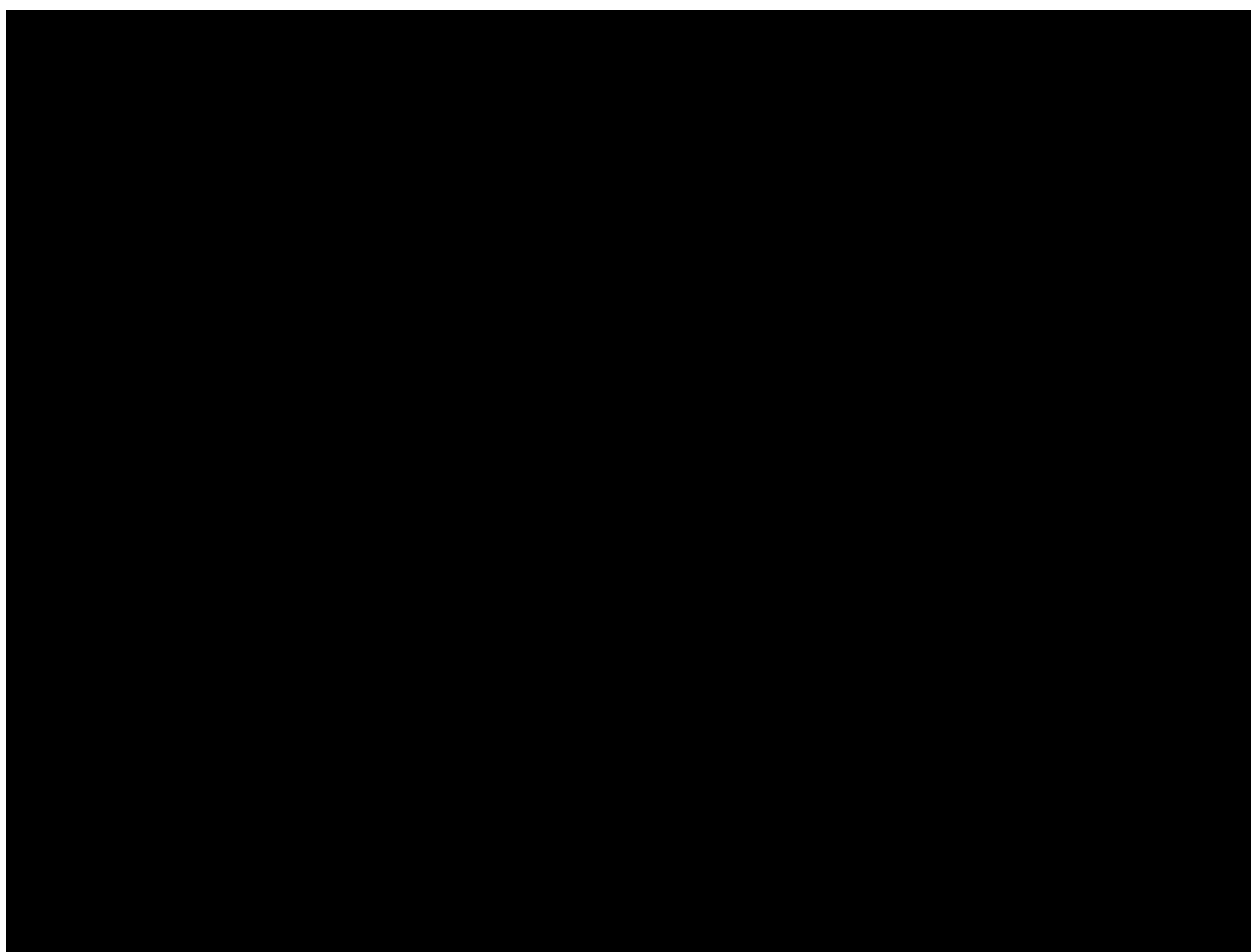
W modelowaniu uwzględniono również nawrót/progresję wczesnego raka do raka zaawansowanego. Roczny wskaźnik nawrotu raka wśród chorych z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka określono na podstawie danych z badania OlympiA [80]. W celu oszacowania ryzyka nawrotu wczesnego raka piersi niskiego ryzyka uwzględniono względny hazard (HR) występowania nawrotu w grupie chorych z wysokim ryzykiem, w porównaniu do względnego hazardu w grupie chorych z niskim ryzykiem na podstawie danych z badania CAB (HR=3,32) [74]. Oszacowane roczne ryzyko nawrotu raka wyniosło [74].

Przeprowadzono modelowanie z rocznym interwałem, które do momentu wprowadzenia inhibitora PARP do programu lekowego (lata 1999 - 2022) opierało się na ocenie liczby pacjentów żyjących w danym stanie klinicznym. Wykorzystano model o strukturze przedstawionej poniżej.



Od momentu realizacji programu lekowego (przyjęto 2023 rok: talazoparyb refundowany od 1 listopada 2022 roku; objęcie refundacją olaparybu może być oczekiwane dopiero w 2023 roku) struktura modelu została rozwinięta o możliwość oceny kwalifikacji pacjenta do leczenia inhibitorem PARP (przede wszystkim test *BRCA*). Rozszerzenie to miało za zadanie uniemożliwić wielokrotne (rok po roku) testowanie tych samych chorych na obecność mutacji w genie *BRCA*.

Struktura modelu przedstawiała się jak na rysunku poniżej.

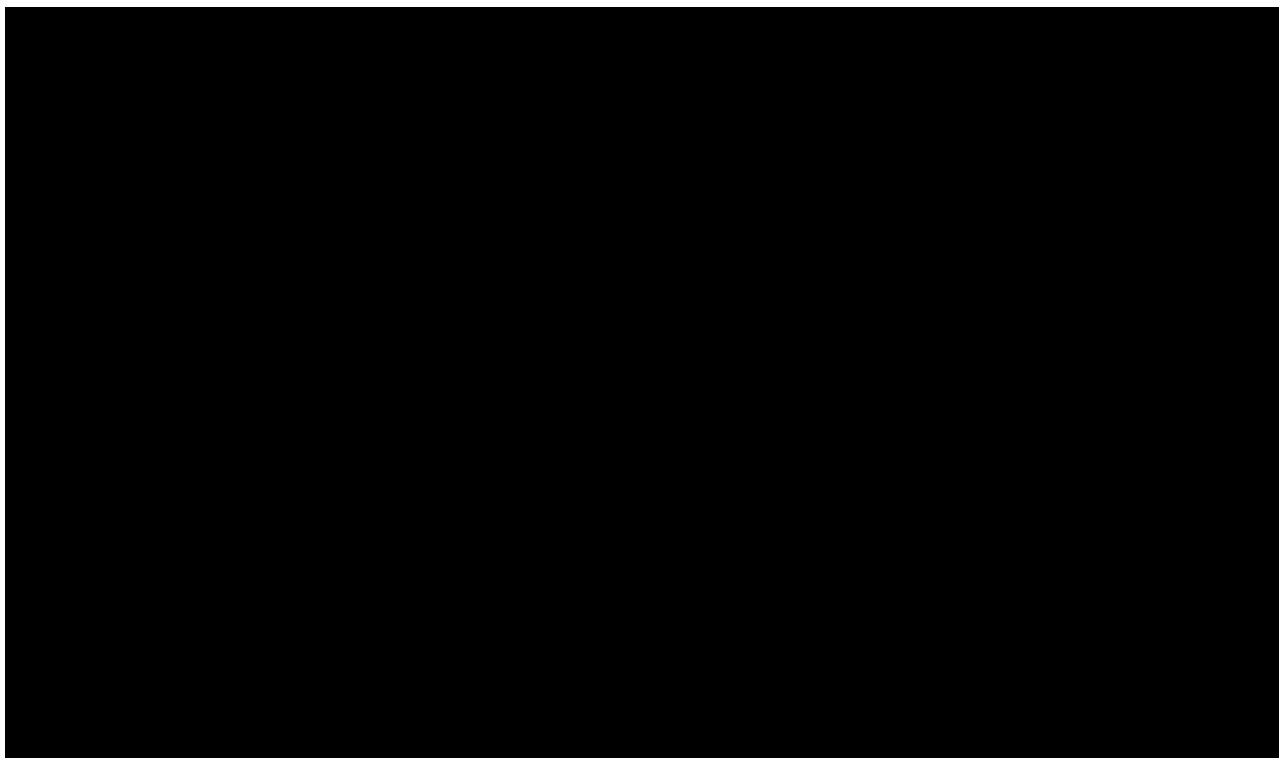


Modelowanie przeprowadzono osobno dla pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi oraz pacjentów z HER-/HR+ rakiem piersi.

Odsetek chorych, u których przeprowadzane będą testy genetyczne na obecność mutacji genu *BRCA* w przypadku refundacji wnioskowanej technologii (oraz wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi po udostępnieniu talazoparybu) określono na podstawie analizy zakresu stosowania olaparybu wśród pacjentów z innymi nowotworami w Polsce.

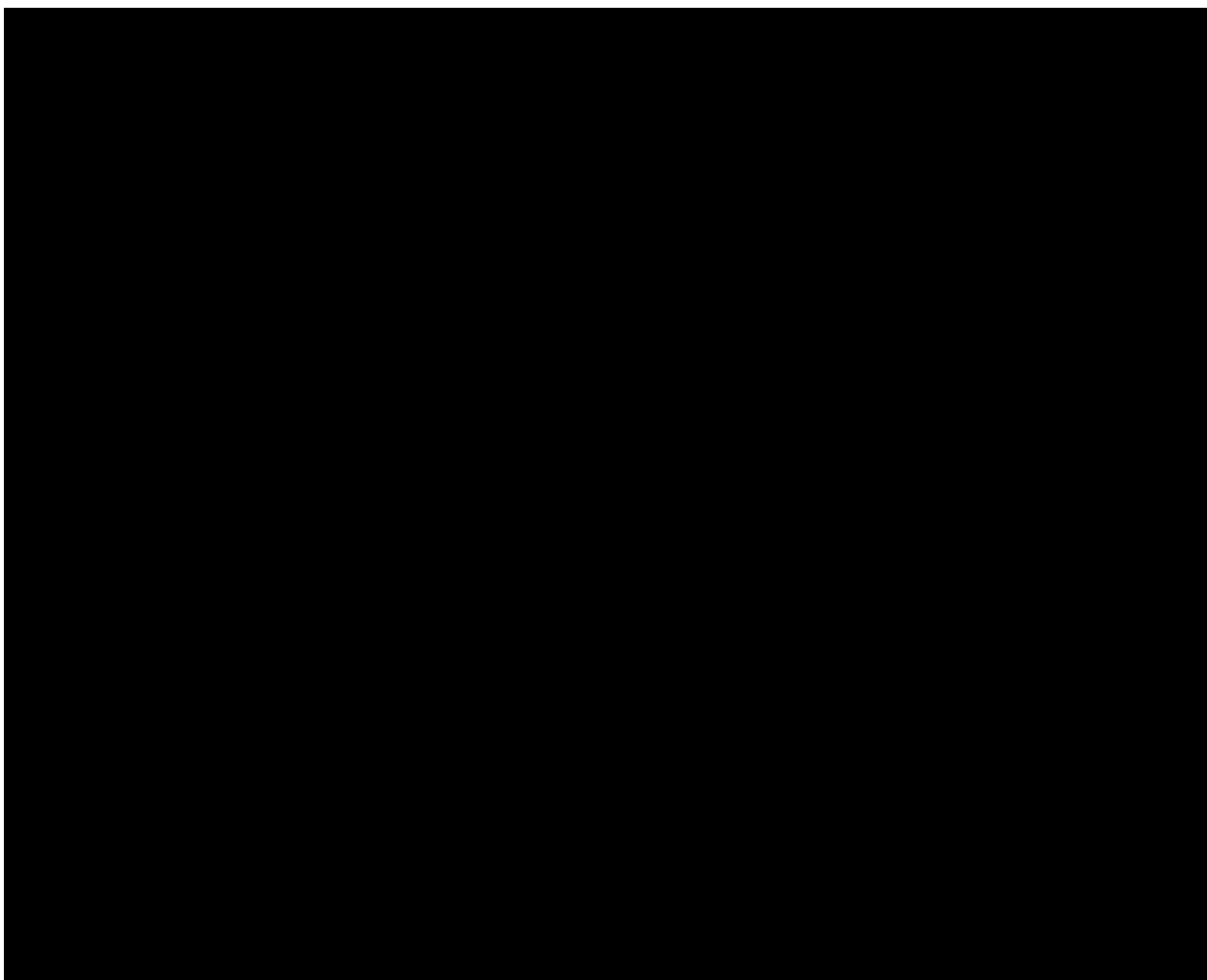
Analiza stopnia wykorzystania olaparybu w leczeniu *BRCA*-dodatniego nawrotowego raka jajnika wskazuje, że w ciągu 6 lat refundacji stopień testowania na obecność *BRCA* pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika [redacted] przy oczekiwanym odsetku pozytywnych wyników testów na poziomie [redacted]. Dostępne dane przedstawiono poniżej.

* Wyniki modelowania populacyjnego stanowiące przedmiot analiz stanowiących załącznik odrębnego wniosku o objęcie refundacją leku Lynparza.



Przedstawione powyżej informacje określono na podstawie modelowania populacyjnego opartego na (szczegóły w raporcie z analizy BIA dla raka jajnika przedłożonego Agencji w ramach odrębnego wniosku): liczbie zachorowań na raka jajnika (C48, C56, C57 wg ICD-10 wśród osób w wieku 15 lat lub starszych) z Krajowego Rejestru Nowotworów, danych z badań SOLO-1 i SOLO-2 dotyczących ryzyka nawrotu, progresji choroby oraz zgonu, danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika i mutacją *BRCA*, stosujących olaparyb w programie B.50 w latach 2016 – 2022.

Na podstawie modelowania populacyjnego (rysunek poniżej) określono liczbę pacjentów u których możliwe byłoby leczenie olaparybem w przypadku przeprowadzenia testu BRCA. Liczbę tą porównano z liczbą pacjentów rozpoczynających leczenie olaparybem określoną na podstawie danych NFZ i określono odsetek przeprowadzania testów na obecność BRCA.



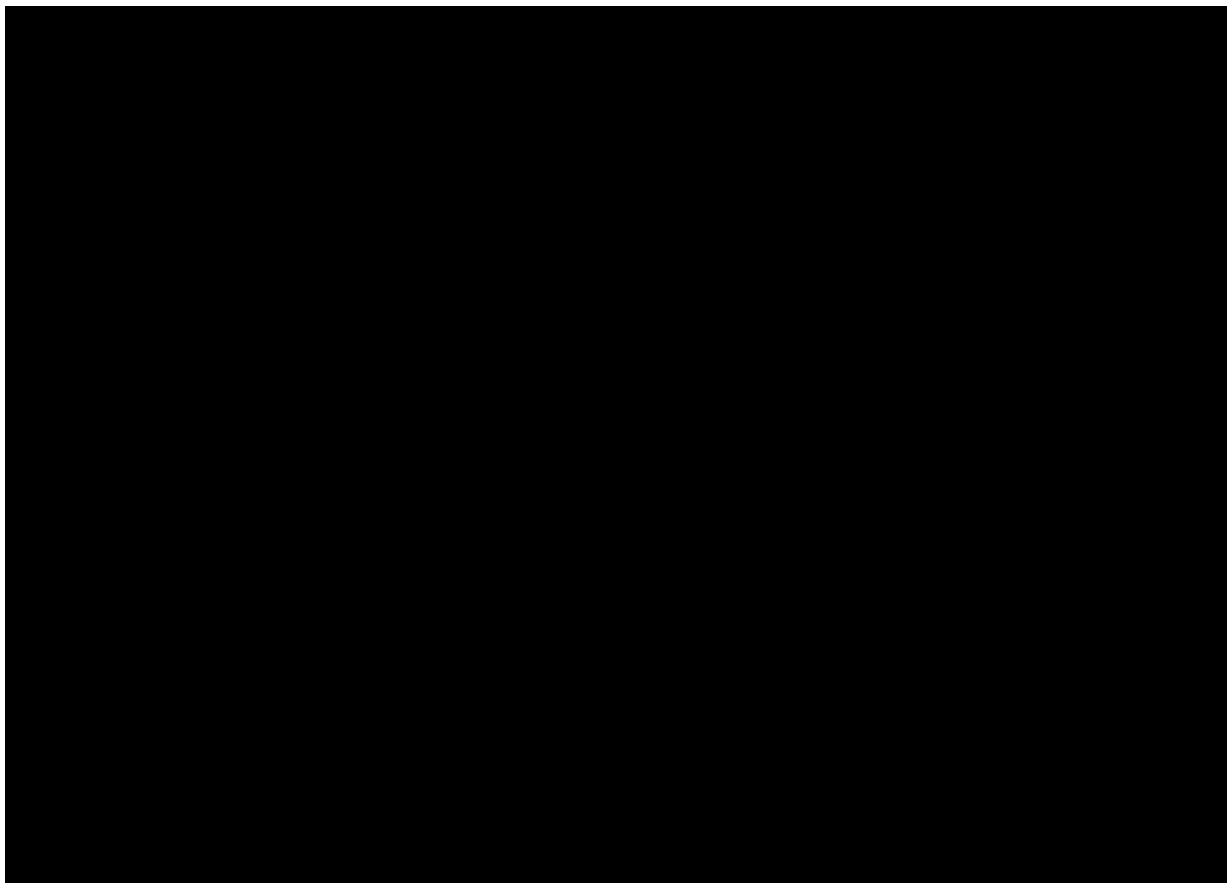
Na podstawie przedstawionych informacji przyjęto, że [redacted] [redacted] realizacji programu będzie miało ocenę kwalifikacji do leczenia inhibitorem PARP (w tym przede wszystkim test na *BRCA*).

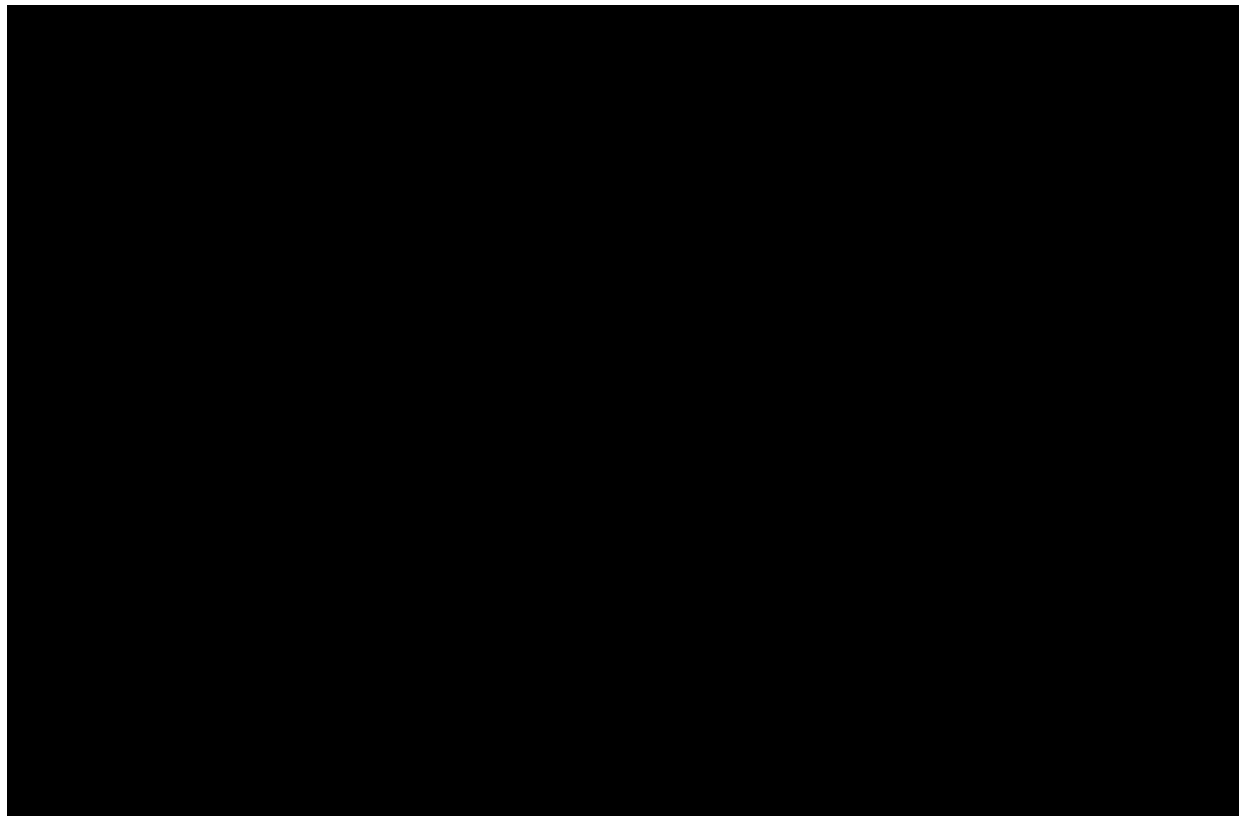
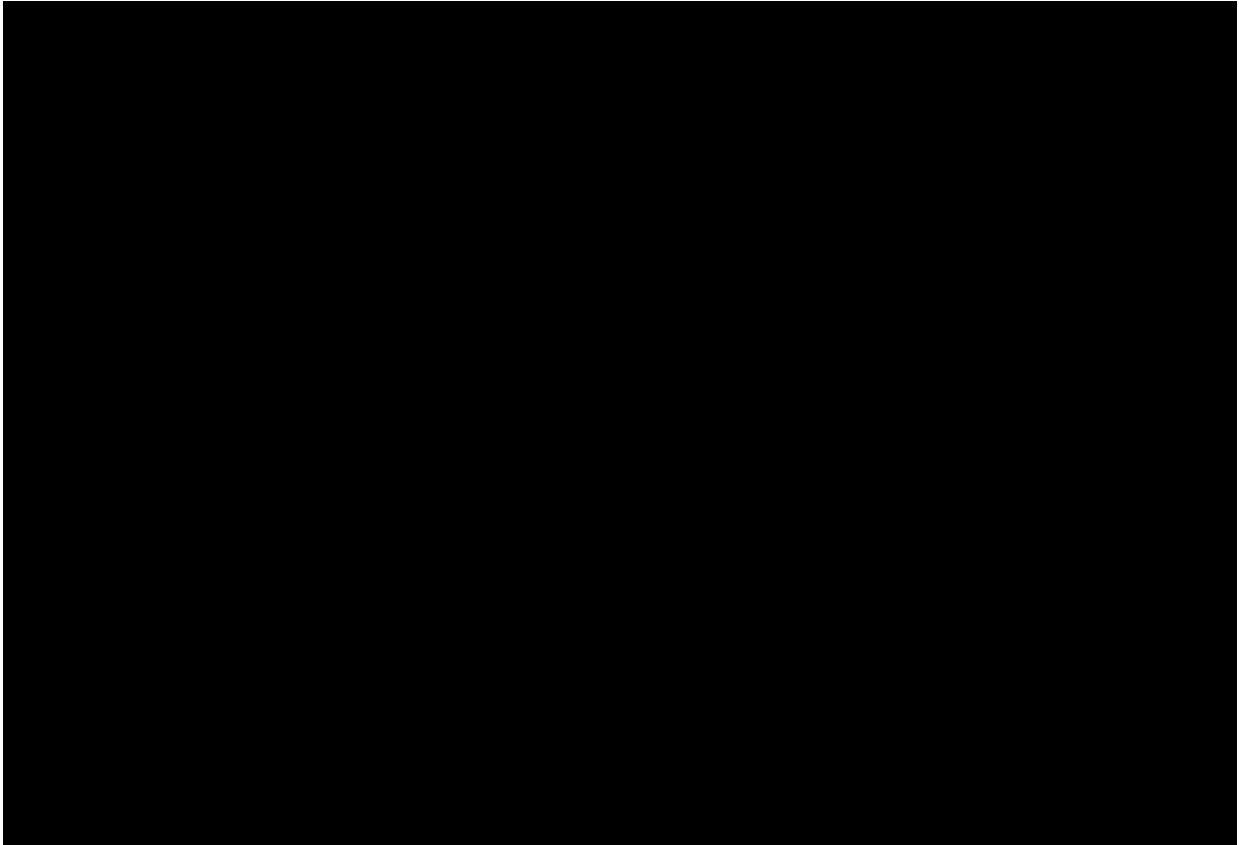
Na uwagę zasługuje, że w przypadku pacjentów z chorobą rozpoznaną w latach poprzednich (kohorta chorobowościowa pacjentów z rakiem zaawansowanym lub przerzutowym) oczekiwany jest znacznie niższy odsetek oceny kryteriów kwalifikacji do leczenia olaparybem. Chorzy w kolejnych latach od pierwszego momentu spełniania kryteriów stanu klinicznego wskazanego we wniosku często wielokrotnie poddawani są wyczerpującym schematom chemioterapii i z tego względu albo ich stan nie będzie pozwalał na stosowanie leczenia, albo z mniejszą skłonnością poddawać się będą leczeniu olaparybem. Niemniej jednak, w analizie przyjęto taki sam odsetek przeprowadzenia testów na obecność mutacji *BRCA* wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem, niezależnie od momentu wystąpienia stanu klinicznego umożliwiającego stosowanie olaparybu.

Odsetek pozytywnych wyników testu na obecność mutacji *BRCA* wśród pacjentów z rakiem piersi, określono na podstawie danych z badania Polak 2017 [60] (wykorzystano dane wnioskodawcy przekazane wraz z materiałami do zlecenia i stanowiące dodatkową analizę danych opisanych w badaniu [60]). Ustalono, że [REDACTED]

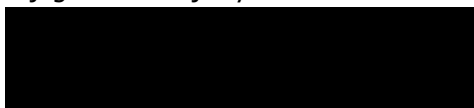
W obliczeniach założono, że [REDACTED]

Określona liczebność grup chorych, którzy będą rozpoczęli leczenie olaparybem (lub talazoparybem) w przypadku refundacji została przedstawiona poniżej.



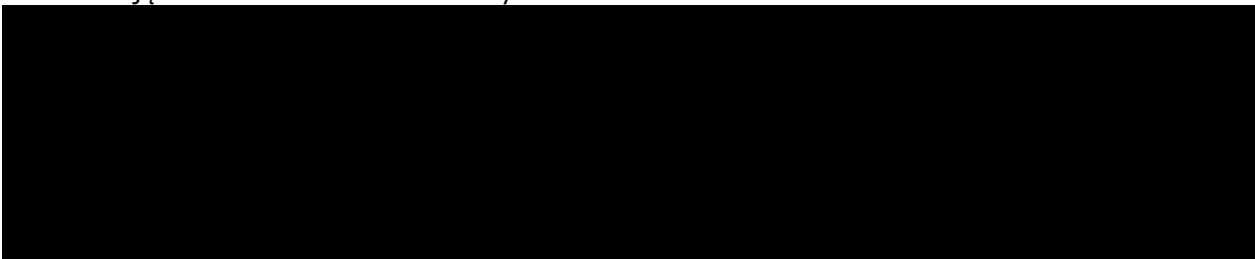


Ustalono, że liczba pacjentów z rakiem piersi, którzy mogą rozpocząć leczenie olaparybem w przypadku jego refundacji wynosi:



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

Wnioskowane wskazanie zgodne jest z zarejestrowanym wskazaniem (por. rozdział 2.5.1.). Co oznacza, że liczebność populacji przedstawiona w poprzednim rozdziale zgodna jest z liczebnością populacji zgodną z § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3]. Tym samym liczba pacjentów, która mogłaby rozpocząć stosowanie wnioskowanej technologii w przypadku rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją o wnioskowane wskazanie wynosi:



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

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce [37]. Jedynie niektórzy pacjenci z wczesnym rakiem piersi teoretycznie mogą korzystać z tej technologii, zgłaszając indywidualny wniosek w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Brakuje jednak informacji na temat liczby takich pacjentów.

Mając na uwadze:

- brak informacji na temat liczby pacjentów, którzy teoretycznie mogą na własny koszt nabywać olaparyb w celu leczenia raka piersi;
- brak publicznie dostępnej informacji oraz brak takich danych sprzedażowych po stronie Wnioskodawcy dotyczących liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w ramach ratunkowego dostępu;
- możliwość stosowania refundowanego talazoparybu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem,

w analizie przyjęto, że liczebność populacji chorych z rakiem piersi, którzy mogą stosować wnioskowaną technologię w horyzoncie czasowym analizy wynosi 0 (§ 6 ust. 1 pkt. 1 lit. c rozporządzenia [3]).

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]), wśród pacjentów z rakiem trzustki w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z gruczolakorakiem trzustki” (program opisany w załączniku B.85. obwieszczenia Ministra Zdrowia [37]) oraz wśród 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]).

Stosowanie olaparybu w leczeniu raku trzustki zostało objęte refundacją pod koniec 2022 roku (listopad 2022), a w raku gruczołu krokowego – w marcu 2023 roku.

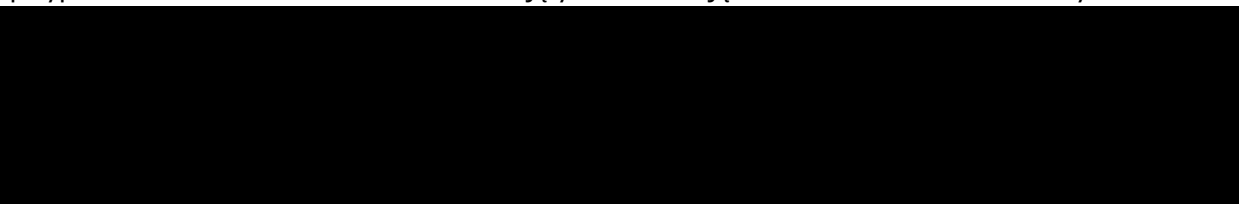
W 2020 roku 496 pacjentów stosowało olaparyb w leczeniu raka jajnika [111]; w 2021 roku liczba ta również nie przekroczyła 500 chorych [83]. W I połowie 2022 roku liczba pacjentów stosujących olaparyb wyniosła do 943 pacjentów z rakiem jajnika. Dane NFZ [161] za cały 2022 rok świadczą, że tylko 2 pacjentów z rakiem trzustki korzystało z olaparybu.

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

W nowym scenariuszu założono stosowanie olaparybu w miejsce obserwacji wśród wszystkich pacjentów z wczesnym rakiem, spełniających kryteria proponowanego programu lekowego, tj. przede wszystkim wśród pacjentów, u których wykazano obecność mutacji *BRCA*. Przyjęto, że decyzja o przeprowadzeniu badania na obecność mutacji w genie *BRCA* będzie bezpośrednio przekładała się na chęć wykorzystania olaparybu w przypadku spełnienia pozostałych kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego.

Mając na uwadze podobną skuteczność kliniczną, ale korzystniejszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii względem talazoparybu [41], w scenariuszu nowym założono zastosowanie olaparybu [REDACTED] pacjentów z subpopulacji zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, którzy w chwili obecnej rozpoczynaliby leczenie talazoparybem.

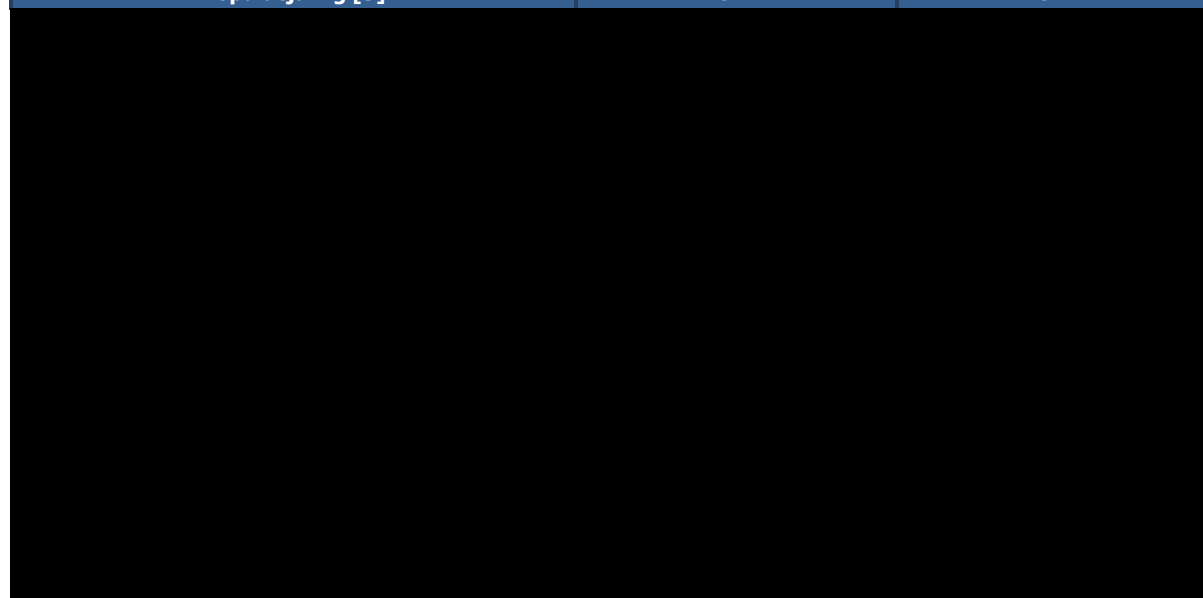
Tym samym liczba pacjentów, która będzie rozpoczynać stosowanie wnioskowanej technologii w przypadku rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją o wnioskowane wskazanie wynosi:



2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI

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

Tabela 8. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – dane typu zapadalność (liczba rozpoczynających leczenie w danym roku). W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.

Populacja wg [3]	Rok 1.	Rok 2.
		

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

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

nawrotu/progresji choroby i niższymi kosztami leczenia nawrotu. Uwzględniono również niższy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego w odniesieniu do talazoparybu.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

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

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

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

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów, jak w przypadku Analizy ekonomicznej [159]. Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie wyników modeli analizy ekonomicznej [159] określono średnie koszty i zużycie zasobów w zależności od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji (tabele poniżej).

Uwzględniono zarówno wyniki analizy podstawowej, jak i każdego scenariusza analizy wrażliwości (szczegóły rozdziale 2.9.).

Tabela 9. Roczne koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 24. Miesiący od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania dla wczesnego raka piersi [159].

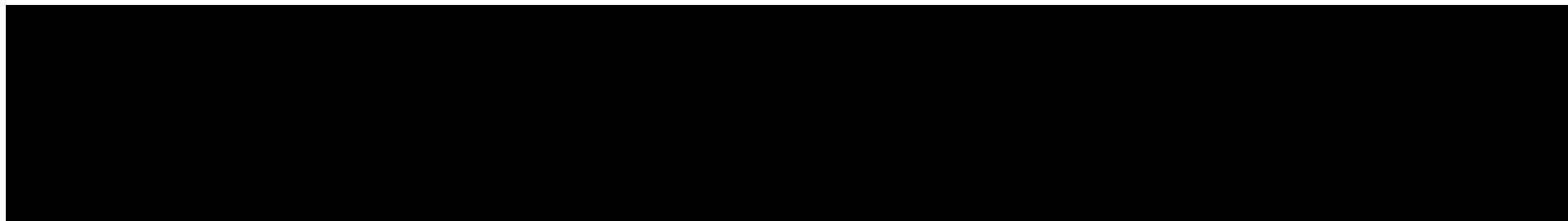
A large black rectangular area redacting the content of Table 9.

Tabela 10. Roczne koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 24. miesiący od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania dla zaawansowanego raka piersi [159].

A large black rectangular area redacting the content of Table 10.

Bezpośrednie kosztowe dane wejściowe modelu analizy ekonomicznej wykorzystane do kalkulacji ww. parametrów przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w [159]).

Tabela 11. Wartości parametrów kosztowych uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [159].

Parametr / założenie	Wartość parametru
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.
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.
Cena Lynparza	[REDACTED]
Dawkowanie wnioskowanej technologii	4 tabletki na dobę. [REDACTED]
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.
Typ modelu	Wczesny rak: model kohortowy oparty na analizie osobnych funkcji przeżycia (PSM). Zaawansowany lub przerzutowy rak: model przeżycia na leczeniu oparty na danych TTD, bez aspektów nieróżniących (kolejne linie leczenia, konsekwencje dyskontynuacji leczenia).
Parametry TTD	Wczesny rak – olaparyb: dane Kaplan-Meier TTT do 12 miesięcy. Zaawansowany lub przerzutowy rak – olaparyb, talazoparyb: [REDACTED]
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. Analizy ekonomicznej [159].
Wczesny rak: prawdopodobieństwo zgonu ze stanu „iDFS” (TP3)	[REDACTED]
Wczesny rak: prawdopodobieństwo nawrotu ze stanu „iDFS” (TP1 i TP2)	[REDACTED]
Wczesny rak: prawdopodobieństwa przejść wśród pacjentów z nieodległym nawrotem choroby (TP4 i TP5)	[REDACTED]

Parametr / założenie	Wartość parametru				
Wczesny rak: prawdopodobieństwa zgonu wśród pacjentów z wczesnym odległym nawrotem choroby (TP6)	[REDACTED]				
Wczesny rak: prawdopodobieństwa zgonu wśród pacjentów z późnym odległym nawrotem choroby (TP7)	[REDACTED]				
Ryzyko zdarzeń niepożądanych	Wczesny rak (Tabela 25. Analizy ekonomicznej [159]); zaawansowany lub przerzutowy rak (Tabela 26. Analizy ekonomicznej [159]).				
Wczesny rak: wagi użyteczności	[REDACTED]				
Koszt jednostkowy leków refundowanych	Lek	Jednostka	Koszt (NFZ)	Koszt (pacjent)	Źródło
	<i>carboplatinu m</i>	1 mg	0,2051 PLN	0 PLN	[86]
	<i>capecitabinu m</i>	1 mg	0,0030 PLN	0 PLN	[86]
	<i>cisplatinum</i>	1 mg	0,4807 PLN	0 PLN	[86]
	<i>vinorelbium (iv)</i>	1 mg	2,0189 PLN	0 PLN	[86]
	<i>vinorelbium (o)</i>	1 mg	4,0886 PLN	0 PLN	[86]
	<i>paclitaxelum</i>	1 mg	0,3317 PLN	0 PLN	[86]
	<i>gemcitabinu m</i>	1 mg	0,0457 PLN	0 PLN	[86]
	<i>docetaxelum</i>	1 mg	0,8049 PLN	0 PLN	[86]
	<i>doxorubicinu m (iv)</i>	1 mg	0,6109 PLN	0 PLN	[86]
	<i>bevacizumabum (chemioterapia)</i>	1 mg	2,0689 PLN	0 PLN	[86]
	<i>fulvestrantu m</i>	1 mg	0,4027 PLN	0 PLN	[86]
	<i>everolimusu m</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]

Parametr / założenie	Wartość parametru																				
Koszt wydawania / podawania i monitorowania stosowania olaparybu	376,33 PLN co miesiąc																				
Koszt testów na obecność BRCA	3 787,66 PLN na jednego pacjenta z mutacją <i>BRCA</i>																				
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Koszt (NFZ)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Niedokrwistość / anemia</td> <td>2 988,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Mdłości / nudności</td> <td>1 830,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Wymioty</td> <td>1 830,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>1 653,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Biegunka</td> <td>1 830,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>2 988,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Wzrost aminotransferazy alaninowej</td> <td>2 988,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Leukopenia</td> <td>2 988,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Ból pleców</td> <td>1 830,00 PLN</td> </tr> </tbody> </table>		Koszt (NFZ)	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 (NFZ)																			
	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.																				
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.																				
Koszt opieki końca życia	Pominięto (horyzont czasowy do zgonu)																				

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

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację grup pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku horyzontu czasowego, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym.

W uproszczeniu, suma iloczynów liczby pacjentów rozpoczynających leczenie każdego roku oraz zużycia danego zasobu medycznego w danym roku (w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie) i jego kosztu jednostkowego, pozwala określić całkowite wydatki wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W pierwszej kolejności oceniono liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji każdego roku należącego do horyzontu czasowego analizy i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego, przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modeli Analizy ekonomicznej [155].

Wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [155] pod postacią rocznego zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

Przykładowo, koszt wnioskowanej technologii określono dla pierwszych 12. miesięcy (Z_{1-12}) oraz między 13. a 24. miesiącem (Z_{13-24}) na podstawie modeli Analizy ekonomicznej [155].

Ww. dane przedstawiono w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie na początku horyzontu czasowego analizy (dane uwzględniają zdarzenia wykluczające z leczenia, tj. rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych, progresja choroby lub zgon).

Następnie, dysponując informacjami na temat liczby pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią w 1. roku horyzontu czasowego analizy ($P_{rok.1}$), określono sumaryczny koszt stosowania wnioskowanej technologii w tej grupie chorych zgodnie z algorytmem:

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

Dla pacjentów rozpoczynających leczenie w 2. roku horyzontu czasowego (w liczbie $P_{rok.2}$) koszt wnioskowanej technologii wynosi:

- w roku 1.: 0;
- w roku 2.: $P_{rok.2} \cdot Z_{1-12}$.

Analogiczne obliczenia przeprowadzono dla pozostałych kategorii kosztów.

Na uwagę zasługuje fakt, że przedstawione obliczenia zakładają włączenie wszystkich pacjentów do obserwacji na początku każdego roku horyzontu czasowego BIA. W praktyce pacjent może być włączany do programu w każdym momencie w zależności od momentu diagnozy stanu klinicznego wskazanego we wniosku.

Powyższe założenie nieznacznie zawyża wydatki na wnioskowane leczenie w pierwszym roku analizy, ale nie powinno mieć istotnego wpływu na wydatki w kolejnych latach horyzontu czasowego BIA.

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

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

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

Tabela 12. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.



Table with 4 columns and multiple rows. The table contains various data points, many of which are redacted with black boxes. The structure includes a main table body and a smaller table embedded in the bottom right corner. The text is mostly obscured by black redaction boxes.

Bezpośrednie dane wejściowe z zakresu kosztów i zużycia zasobów medycznych (m.in. długości stosowania leków, zużycia leków kolejnych linii) zostały szczegółowo opisane w Analizie ekonomicznej

[159] – wszystkie dane wejściowe modelu z wyłączeniem wag użyteczności stanowią również parametry niniejszej analizy wpływu na budżet. Podsumowanie założeń kosztowych znajduje się w tabeli 11.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

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

W przypadku pozostałych scenariuszy przedstawiono wyniki wyłącznie dla wariantu prawdopodobnego.

Tabela 13. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości		Liczebność populacji	
SA 00	Analiza podstawowa		Wariant prawdopodobny	
SA 01			Wariant minimalny	
SA 02			Wariant maksymalny	
SA 03	Odsetek testowanych: 25% w 1. roku oraz 30% w 2. roku		Wariant prawdopodobny	
SA 04	% z redukcją dawki talazoparybu: 95% CI	46,3%	Wariant prawdopodobny	
SA 05		57,9%	Wariant prawdopodobny	
SA 06	Brak redukcji dawki talazoparybu		Wariant prawdopodobny	
SA 07	Liczba tygodni do redukcji dawki talazoparybu: 95% CI	17,1	Wariant prawdopodobny	
SA 08		30,9	Wariant prawdopodobny	
SA 098	Odsetek przyjętych dawek olaparybu w leczeniu raka nawrotowego: 95% CI	72,6%	Wariant prawdopodobny	
SA 10		100,0%	Wariant prawdopodobny	
SA 11	Dane TTD dotyczące subpopulacji badania OlympiAD		<i>Total Population</i>	Wariant prawdopodobny
SA 12			<i>TNBC</i>	Wariant prawdopodobny
SA 13			<i>HR-positive</i>	Wariant prawdopodobny
SA 14			<i>1L Trt (IVRS)</i>	Wariant prawdopodobny
SA 15			<i>2L+ Trt (IVRS)</i>	Wariant prawdopodobny
SA 16			<i>1L Trt (eCRF)</i>	Wariant prawdopodobny

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości		Liczebność populacji
SA 17		<i>2L+ Trt (eCRF)</i>	Wariant prawdopodobny
SA 18	Opcjonalne rozkłady TTD w leczeniu raka zaawansowanego (OlympiAD)	<i>Exponential</i>	Wariant prawdopodobny
SA 19		<i>Gompertz</i>	Wariant prawdopodobny
SA 20		<i>Log-logistic</i>	Wariant prawdopodobny
SA 21		<i>Log normal</i>	Wariant prawdopodobny
SA 22		<i>Weibull</i>	Wariant prawdopodobny
SA 23		<i>Generalised Gamma</i>	Wariant prawdopodobny
SA 24		RR wystąpienia zdarzeń niepożądanych: olaparyb vs talazoparyb	<i>95% LCI</i>
SA 25	<i>95% UCI</i>		Wariant prawdopodobny
SA 26	Brak różnic ryzyku zdarzeń niepożądanych pomiędzy inhibitorami PARP		Wariant prawdopodobny
SA 27	Charakterystyki wejściowe pacjentów z wczesnym rakiem: 95% CI	95% LCI	Wariant prawdopodobny
SA 28		95% UCI	Wariant prawdopodobny
SA 29	Uwzględniony koszt niewykorzystanych części leków IV I SC		Wariant prawdopodobny
SA 30	Brak kosztu testu <i>BRCA</i>		Wariant prawdopodobny
SA 31	Uwzględniony koszt olaparybu w grupie obserwacji po wznowie nowotworu		Wariant prawdopodobny
SA 32	Wczesna lub późna wznowa - miesiąc różnicujący	12	Wariant prawdopodobny
SA 33		36	Wariant prawdopodobny
SA 34	Brak wznowy po mies.: 48 - brak	48	Wariant prawdopodobny
SA 35		brak	Wariant prawdopodobny
SA 36	Model przeżycia bez wznowy (olaparyb): opcjonalne rozkłady	Exponential	Wariant prawdopodobny
SA 37		Weibull	Wariant prawdopodobny
SA 38		Loglogistic	Wariant prawdopodobny
SA 39		Gompertz	Wariant prawdopodobny
SA 40		Lognormal	Wariant prawdopodobny
SA 41		Generalized Gamma	Wariant prawdopodobny
SA 42		Gamma	Wariant prawdopodobny

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	Liczebność populacji
SA 43	Model przeżycia bez wznowy (placebo): opcjonalne rozkłady	Exponential
SA 44		Weibull
SA 45		Loglogistic
SA 46		Gompertz
SA 47		Lognormal
SA 48		Generalized Gamma
SA 49		Gamma
SA 50	Taki sam odsetek wznowy wczesnej w obydwu grupach	Wariant prawdopodobny
SA 51	% wznowy wczesnej (olaparyb): 95% CI	95% LCI
SA 52		95% UCI
SA 53	% wznowy wczesnej (placebo): 95% CI	95% LCI
SA 54		95% UCI
SA 55	SMR: 95% CI	95% LCI
SA 56		95% UCI
SA 57	Model przeżycia bez przerw po wznowie (TP4): opcjonalne rozkłady	Exponential
SA 58		Weibull
SA 59		Loglogistic
SA 60		Gompertz
SA 61		Lognormal
SA 62		Generalized Gamma
SA 63		Gamma
SA 64	Model przeżycia bez zgonu (TP5): opcjonalne rozkłady	Exponential
SA 65		Weibull
SA 66		Loglogistic
SA 67		Gompertz
SA 68		Lognormal

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości		Liczebność populacji
SA 69		Generalized Gamma	Wariant prawdopodobny
SA 70		Gamma	Wariant prawdopodobny
SA 71	Model przeżycia bez zgonu po wczesnej wznowie (TP6): opcjonalne rozkłady	Exponential	Wariant prawdopodobny
SA 72		Weibull	Wariant prawdopodobny
SA 73		Loglogistic	Wariant prawdopodobny
SA 74		Gompertz	Wariant prawdopodobny
SA 75		Lognormal	Wariant prawdopodobny
SA 76		Generalized Gamma	Wariant prawdopodobny
SA 77		Gamma	Wariant prawdopodobny
SA 78		Takie same prawdopodobieństwo zgonu obydwu ramion	
SA 79	Model przeżycia bez zgonu po późnej wznowie (TP7): opcjonalne rozkłady	Exponential	Wariant prawdopodobny
SA 80		Weibull	Wariant prawdopodobny
SA 81		Loglogistic	Wariant prawdopodobny
SA 82		Gompertz	Wariant prawdopodobny
SA 83		Lognormal	Wariant prawdopodobny
SA 84		Generalized Gamma	Wariant prawdopodobny
SA 85		Gamma	Wariant prawdopodobny
SA 86		Koszt radioterapii i chirurgii: $\pm 50\%$	-50%
SA 87	+50%		Wariant prawdopodobny
SA 88	% przyjętych tabletek Lynparza we wczesnym raku: 95% CI	95% LCI	Wariant prawdopodobny
SA 89		95% UCI	Wariant prawdopodobny
SA 90	Perspektywa wspólna		Wariant prawdopodobny
SA 91	Odsetek radioterapii, zab.chirurg.: 95% CI	95% LCI	Wariant prawdopodobny
SA 92		95% UCI	Wariant prawdopodobny
SA 93	Liczba kolejnych linii.: 95% CI	95% LCI	Wariant prawdopodobny
SA 94		95% UCI	Wariant prawdopodobny

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości		Liczebność populacji
SA 95	Koszt podawania leków: ±50%	-50%	Wariant prawdopodobny
SA 96		+50%	Wariant prawdopodobny
SA 97	Koszt testu - liczba pacjentów: ±50%	-50%	Wariant prawdopodobny
SA 98		+50%	Wariant prawdopodobny
SA 99	Koszt opieki medycznej: ±50%	-50%	Wariant prawdopodobny
SA 100		+50%	Wariant prawdopodobny
SA 101	Koszt zdarzeń niepożądanych: ±50%	-50%	Wariant prawdopodobny
SA 102		+50%	Wariant prawdopodobny
SA 103	Ryzyko zdarzeń niepożądanych: 95% CI	95% LCI	Wariant prawdopodobny
SA 104		95% UCI	Wariant prawdopodobny
SA 105	TTD olaparybu: 95% CI	95% UCI	Wariant prawdopodobny
SA 106		95% LCI	Wariant prawdopodobny
SA 107	Koszt talazoparybu obniżony o 36,2% (wstępne, niepełne dane refundacyjne [160], [161])		Wariant prawdopodobny

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

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

Preparaty Lynparza® refundowane są w leczeniu raka jajnika i raka trzustki [37]. Aktualne kwoty refundacji NFZ za olaparyb (aktualnie refundowane wskazania) i talazoparyb (rak piersi) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Aktualne wydatki na refundację olaparybu i talazoparybu w Polsce.

	Kwota refundacji, styczeń – luty 2023*	Kwota refundacji, styczeń – grudzień 2022 [161]	Kwota refundacji, styczeń – grudzień 2021 [84]
Lynparza, kaps. twarde, 50 mg	-	3 309 817,95 PLN	61 725 719,51 PLN
Lynparza, tabl. powl., 150 mg	15 058 664,95 PLN	117 152 328,29 PLN	25 150 852,17 PLN
Lynparza, tabl. powl., 100 mg	3 780 436,80 PLN	22 738 103,88 PLN	2 521 513,00 PLN
Talzenna, kapsułki twarde, 1 mg	276 013,70 PLN	50 800,08 PLN	-
Talzenna, kapsułki twarde, 0,25 mg	12 695,64 PLN	0 PLN	-

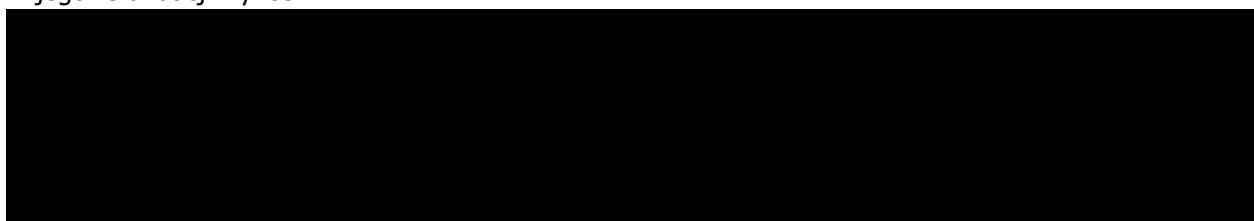
* na podstawie komunikatu DGL NFZ z dnia 4 maja 2023 roku (www.nfz.gov.pl); dane mogą być niedoszacowane ze względu na opóźnienia sprawozdawcze i nadwykonania.

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

Co więcej, brak testowania na obecność mutacji *BRCA* uniemożliwia identyfikację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w chwili obecnej w Polsce.

3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY

Ustalono, że liczba pacjentów z rakiem piersi, którzy mogą rozpocząć leczenie olaparybem w przypadku jego refundacji wynosi:



Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny.

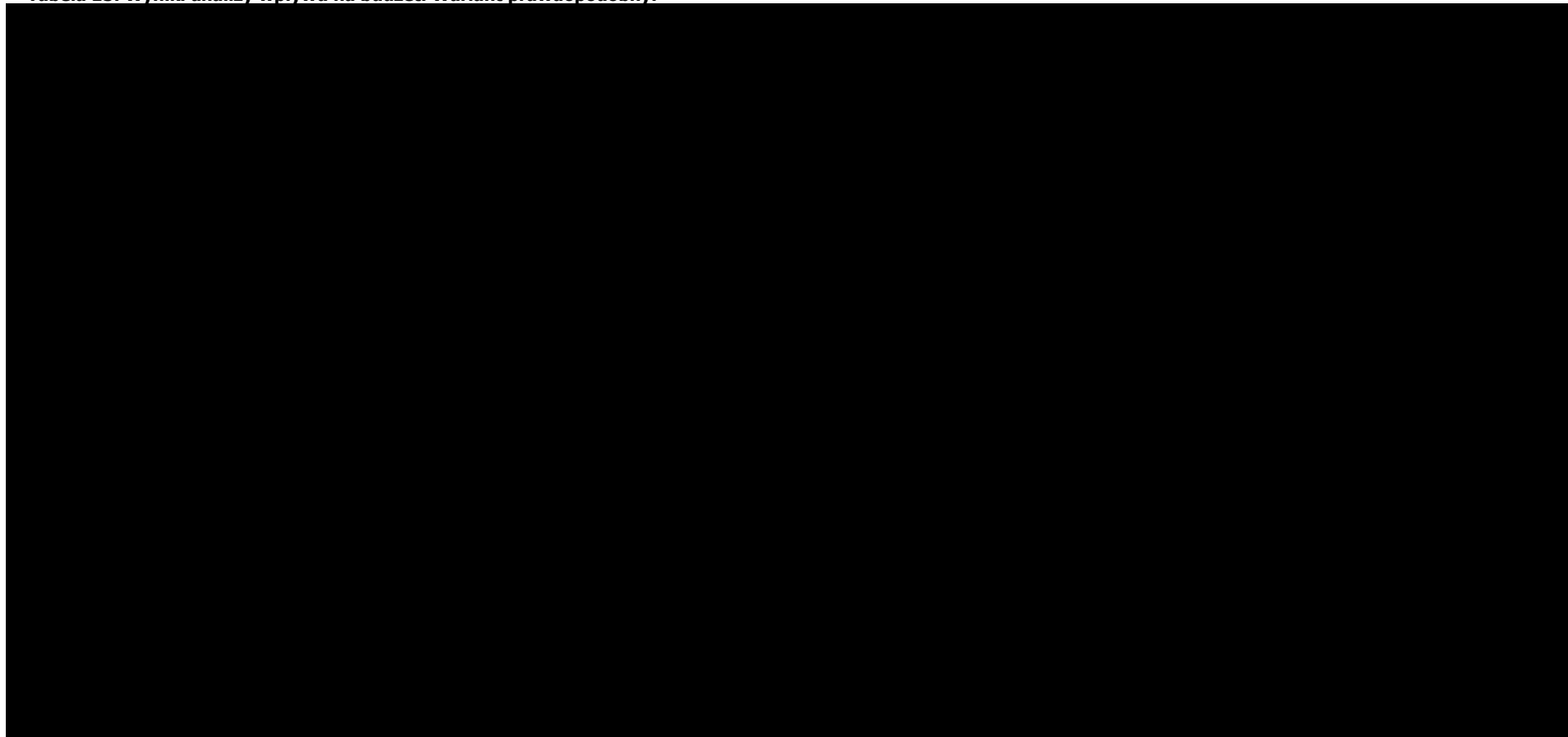
The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle.

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny.

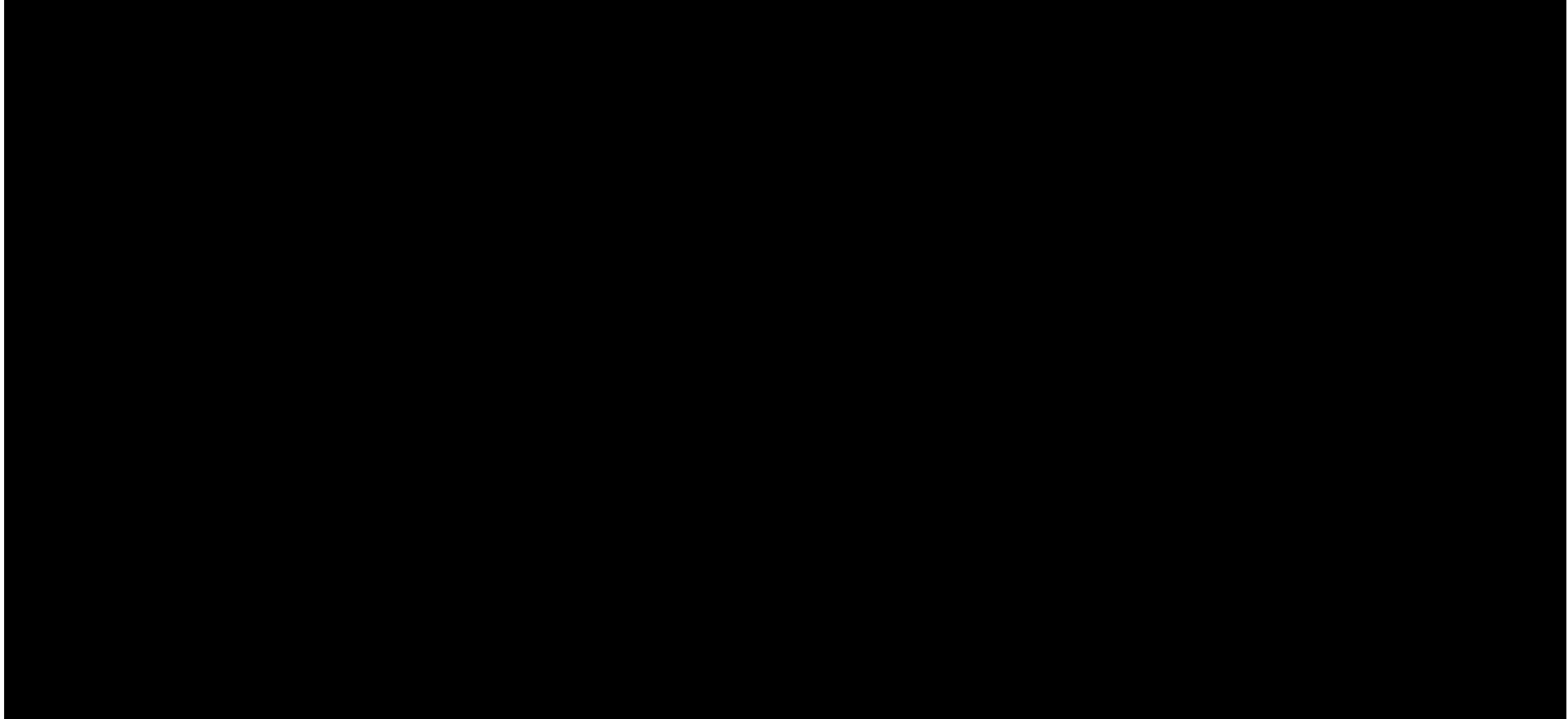
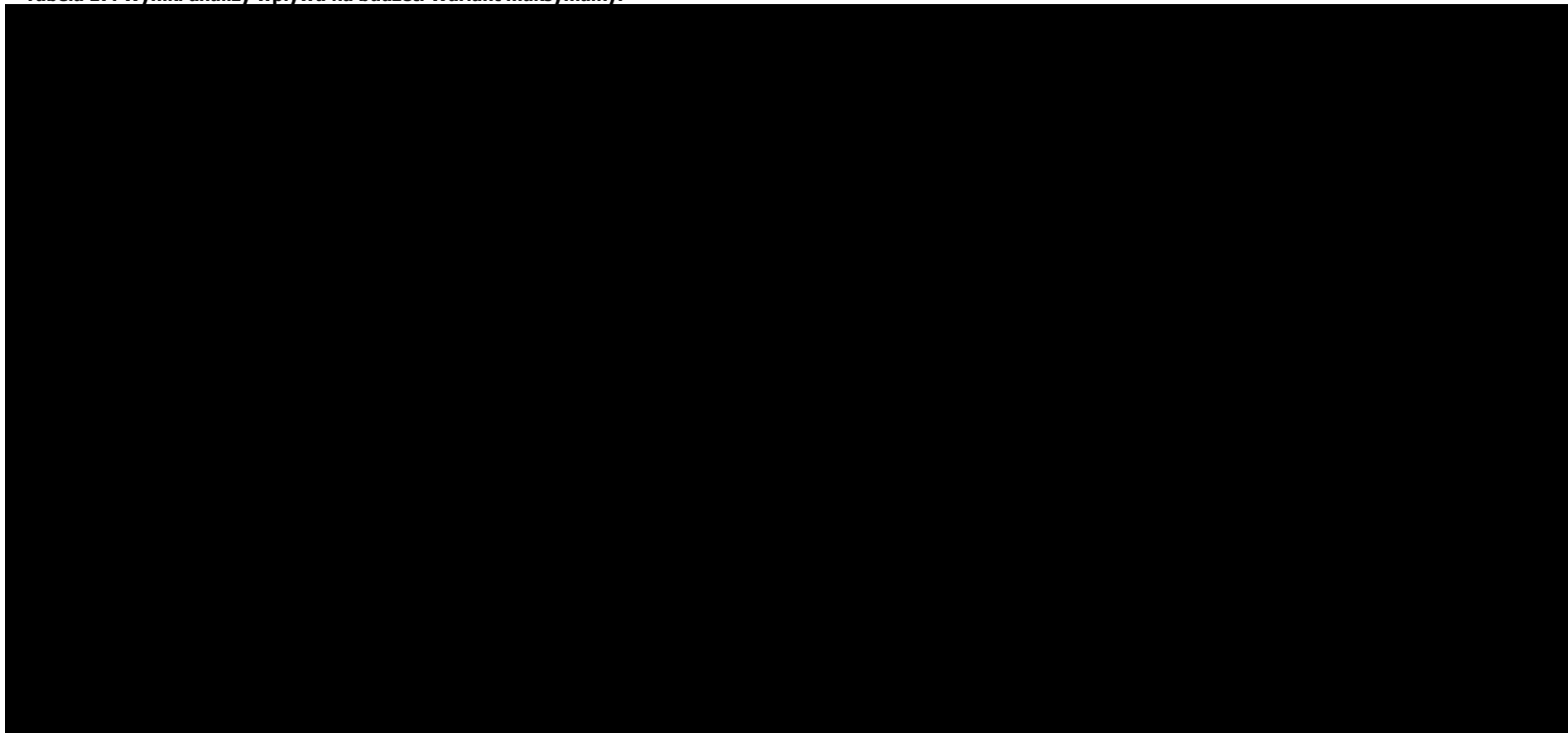
The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle.

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

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

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

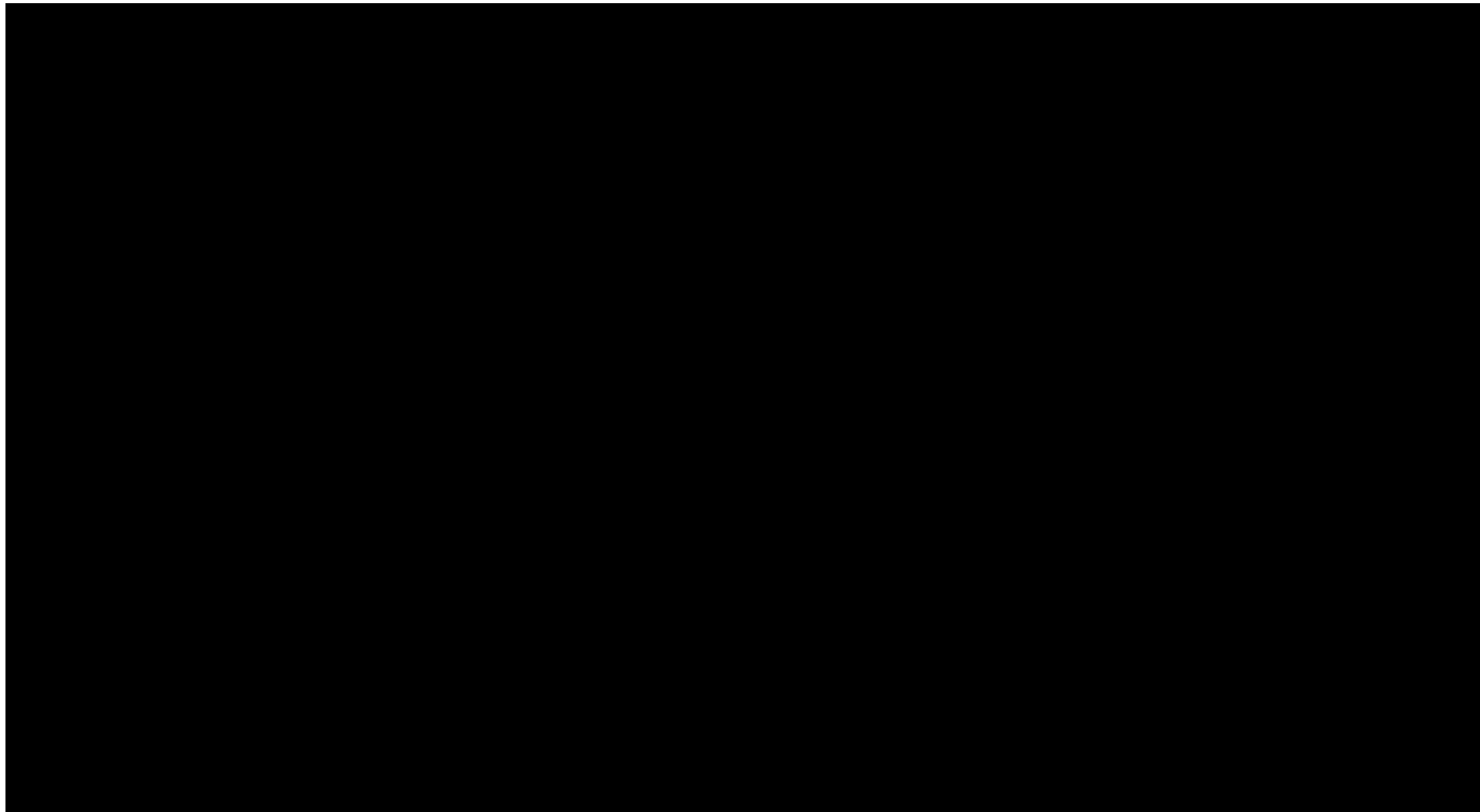
Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji wynoszącą:

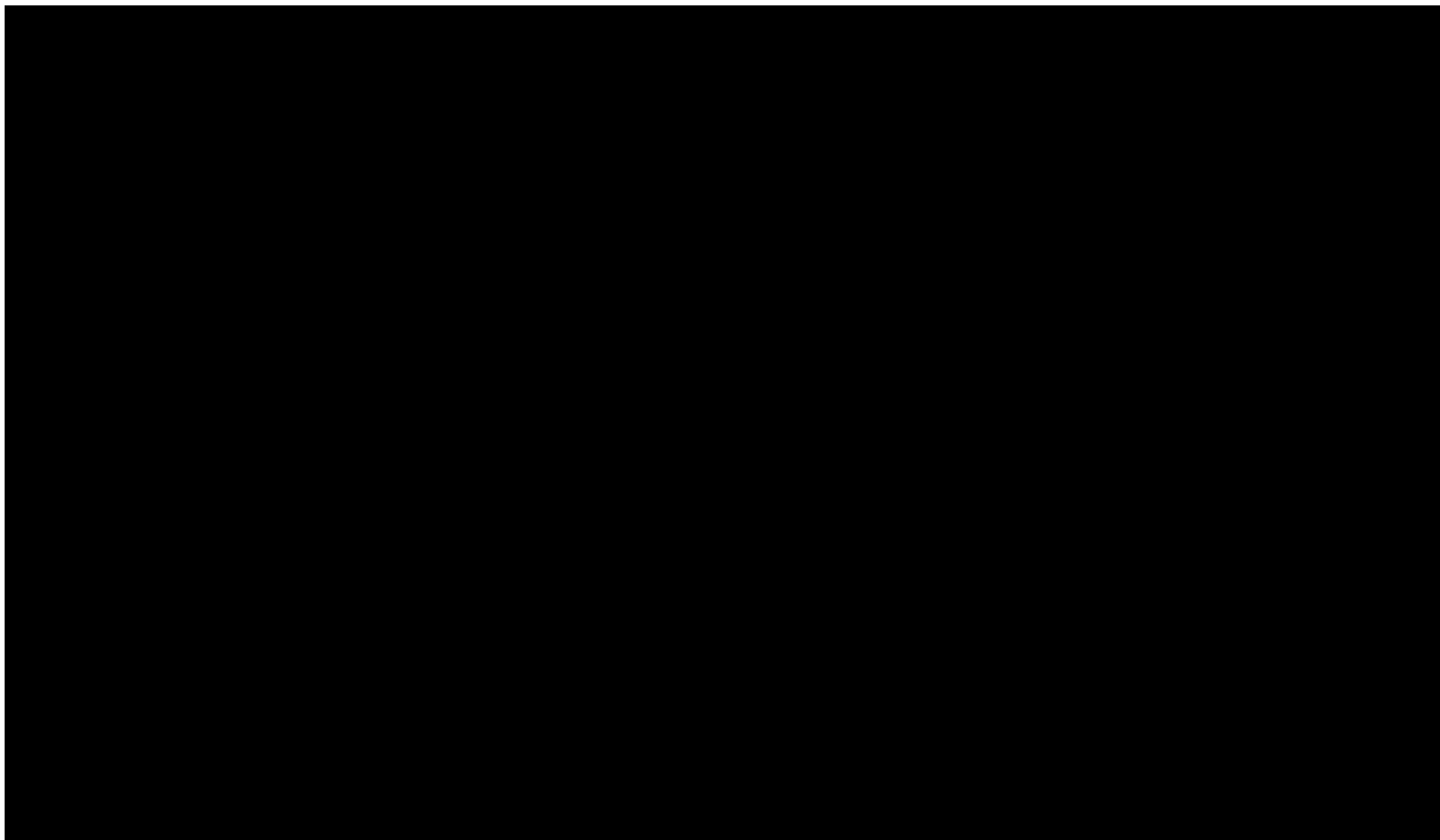
[REDACTED]

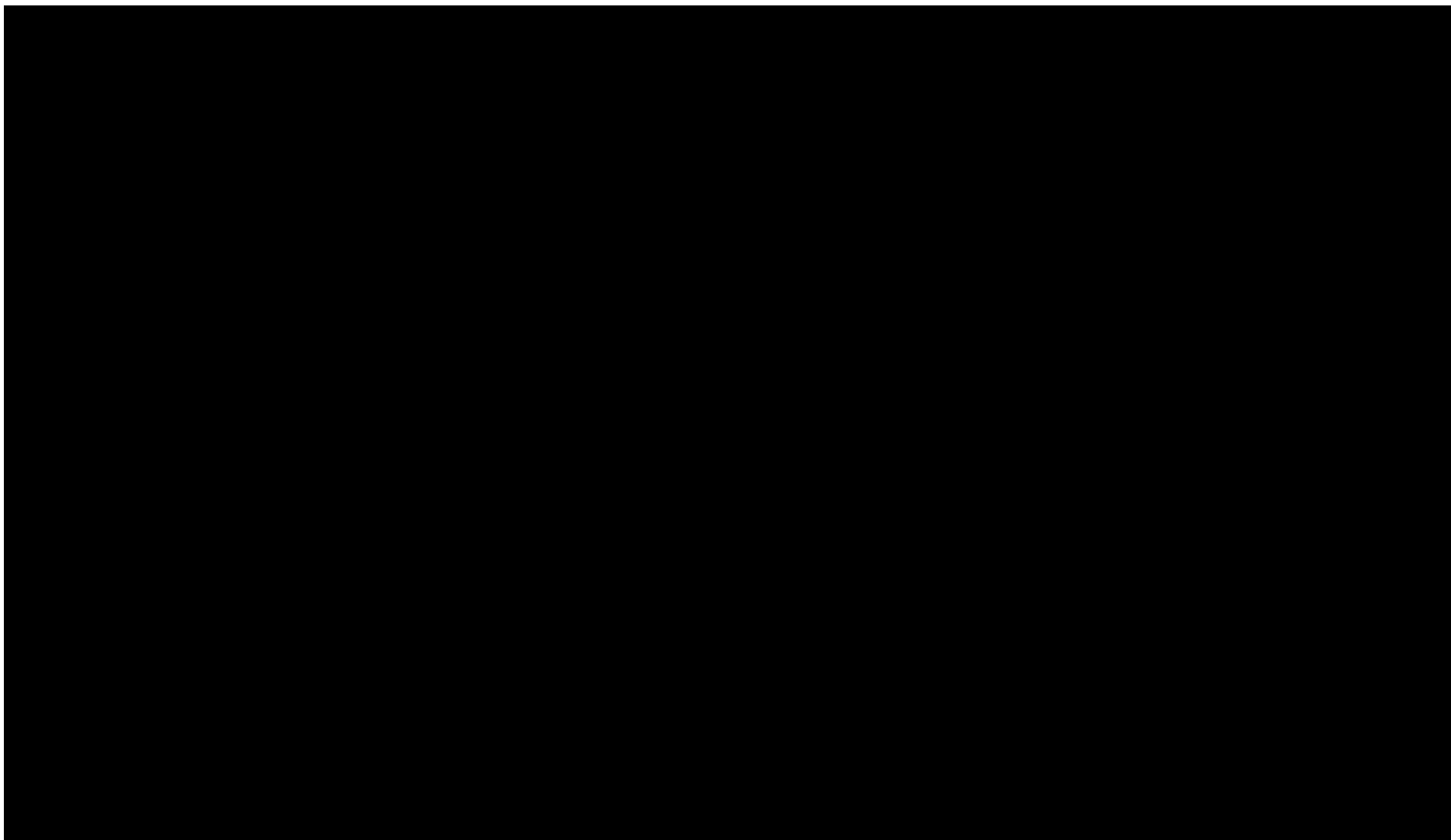
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

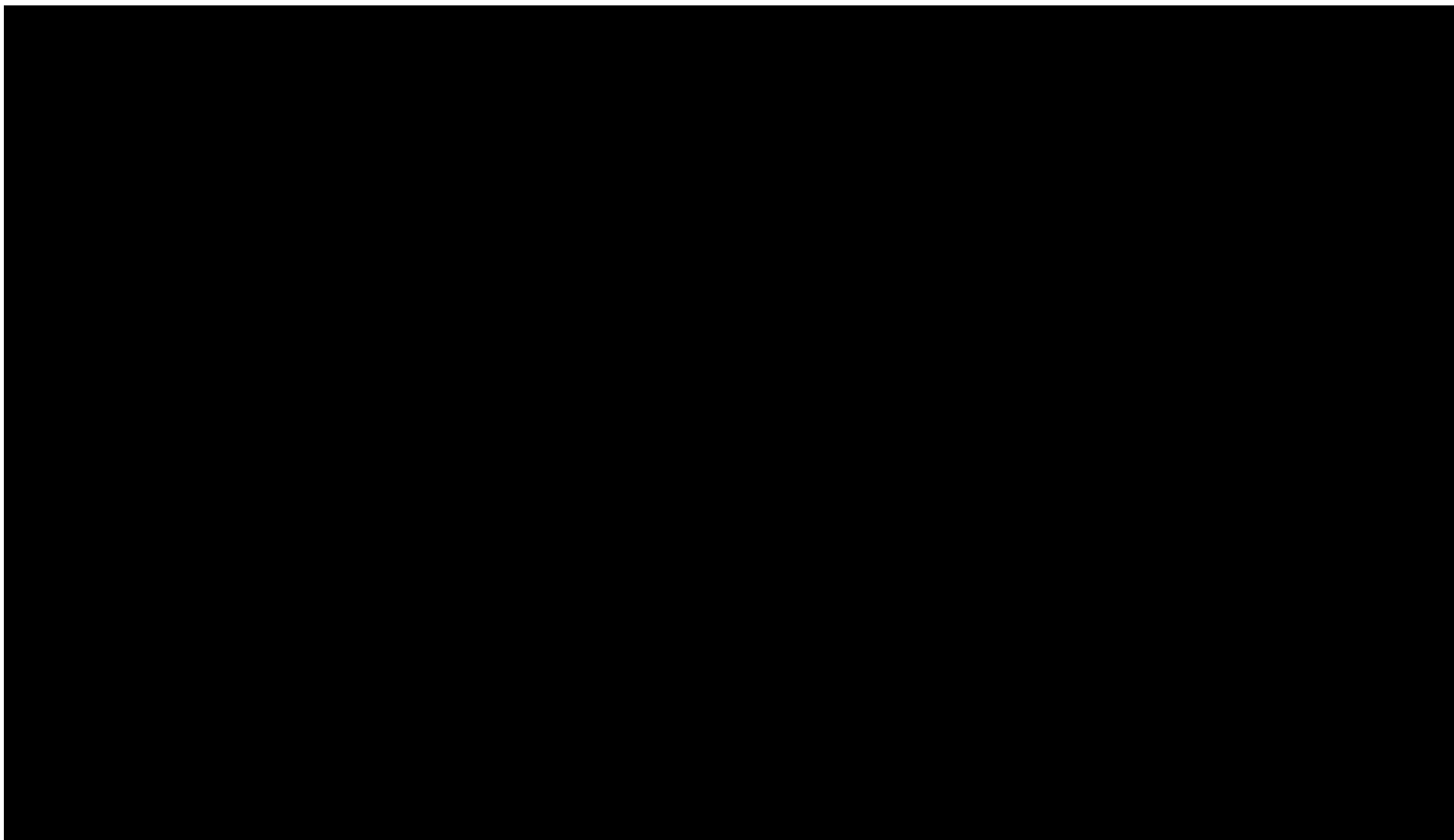
Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w arkuszu „SA_BIA” modelu dołączonego do opracowania.

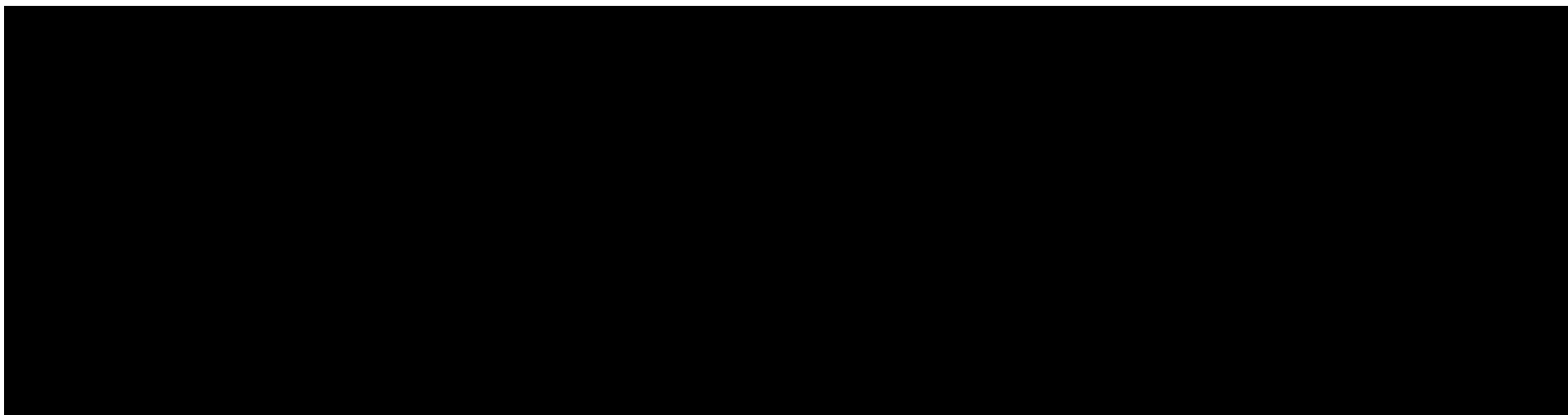
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości.

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









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

Testując alternatywne założenia modelowania oraz skrajne warianty oceny parametrów wykorzystanych do kalkulacji liczebności populacji docelowej zaobserwowano zmianę wyników wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej w zakresie: [REDACTED]. Niemniej jednak, założenia modelowania oraz zakres niepewności parametrów wykorzystywanych w modelowaniu na etapie Analizy ekonomicznej [159] nie miały istotnego wpływu na wyniki (zmiana względem analizy podstawowej nie przekraczająca [REDACTED]).

Największy wpływ na wyniki wariantu odnotowano w przypadku [REDACTED]. Maksymalne wydatki z budżetu płatnika publicznego obserwowane w analizie wrażliwości nie były wyższe od wyników wariantu maksymalnego liczebności populacji docelowej.

[REDACTED]

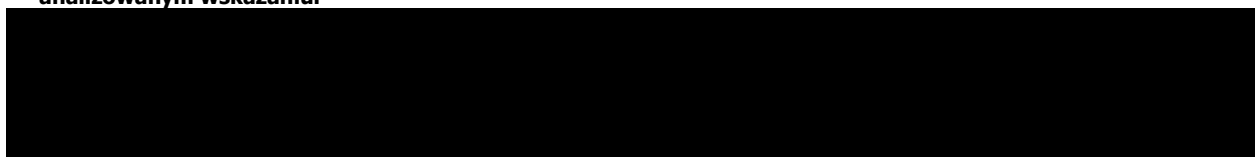
[REDACTED]

Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku z analizy podstawowej.

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

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

Tabela 19. Ocena zużycia zasobów medycznych – liczba opakowań wnioskowanej technologii stosowanych w analizowanym wskazaniu.



5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

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

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

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej, nie ma możliwości stosowania najskuteczniejszej opcji terapeutycznej leczenia wczesnego HER2-ujemnego raka piersi.

Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie wymagało dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego w przypadku zaakceptowania sugerowanego sposobu refundacji. Dodatkowe efekty kliniczne po udostępnieniu pacjentom wnioskowanej technologii mogą przełożyć się na istotny wzrost poziomu satysfakcji pacjentów i ich opiekunów z otrzymanej opieki medycznej.

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

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

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

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

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

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

8. OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [159]. Tym samym, niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [159] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak, wpływ założeń i parametrów modelu analizy ekonomicznej nie był istotny zgodnie z wynikami analizy wrażliwości.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym, wskazanym we wniosku, jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów (szczegóły w rozdziale 2.5.2.1.1.). Brakuje szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących raka piersi w Polsce, które mogłyby być wykorzystane w niniejszej analizie. Tym samym konieczne było uwzględnienie danych z innych krajów (np. danych amerykańskich) lub danych międzynarodowych.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego 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 wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz informacje uzyskane od Wnioskodawcy. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [159] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z rakiem piersi w wyniku leczenia olaparybem w miejsce obserwacji (wczesny rak piersi) lub chemioterapii (rak zaawansowany lub przerzutowy) [41]. Poprawa wyników zdrowotnych wśród chorych z wczesnym 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% [41]), jak i w ramach ekstrapolacji dostępnych danych klinicznych na horyzont trwania życia pacjenta, przeprowadzonej na etapie analizy ekonomicznej [159] (m.in. przedłużenie średniej długości życia bez nawrotu raka o 2,7 roku; przedłużenie średniej długości życia chorych o 2,4 roku). 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].

Poprawa wyników zdrowotnych wśród chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi po zastosowaniu olaparybu obserwowana była 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 względem chemioterapii). Wyniki porównania pośredniego wskazywały, że stosowanie olaparybu w tej grupie chorych jest tak samo skuteczne, ale cechuje się lepszym profilem bezpieczeństwa względem talazoparybu [41].

Pomimo tego, że leczenie olaparybem [REDACTED] w subpopulacji wczesnego raka piersi, pozwala na uzyskanie lepszych wyników zdrowotnych wśród chorych z niekorzystnym rokowaniem. Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność olaparybu wśród pacjentów z rakiem piersi, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tych chorych.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania zalecanej przez wytyczne kliniczne [40] opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Większość chorych z analizowanej populacji nie ma w chwili obecnej możliwości zastosowania inhibitora PARP (olaparyb teoretycznie dostępny jest jedynie w ramach ratunkowego dostępu wśród pacjentów z wczesnym rakiem piersi). Postępowanie terapeutyczne opiera się na braku leczenia (tylko obserwacja), które nie pozwala na uzyskanie zadowalających wyników zdrowotnych. Nie ma obecnie żadnego dedykowanego leczenia w grupie pacjentów z wczesnym rakiem piersi. Tym samym ustalono, że stosowanie olaparybu wśród pacjentów z wczesnym rakiem piersi będzie odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby kliniczne pacjentów z tej subpopulacji.

W przypadku pacjentów z subpopulacji z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, olaparyb będzie stanowił alternatywę dla talazoparybu zmniejszającą obciążenie pacjenta wynikające z mniejszego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub konieczności kolejnych wizyt w szpitalu w celu dostosowania dawki leku.

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkie korzyści kliniczne wynikające ze stosowania olaparybu [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

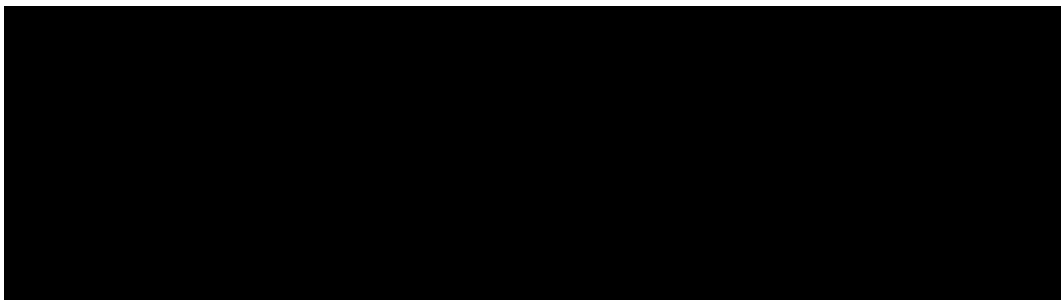
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] (na podstawie stopnia wykonania budżetu w okresie styczeń – październik 2022 roku). Niemniej jednak, należy zwrócić uwagę na fakt, że ww. kwoty są to maksymalne dodatkowego nakłady finansowe, które z wysokim prawdopodobieństwem nie będą obserwowane w praktyce klinicznej.

Łącznie ww. aspekty świadczą, że refundacja wnioskowanej technologii nie będzie stanowiła istotnego obciążenia budżetu płatnika publicznego.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

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

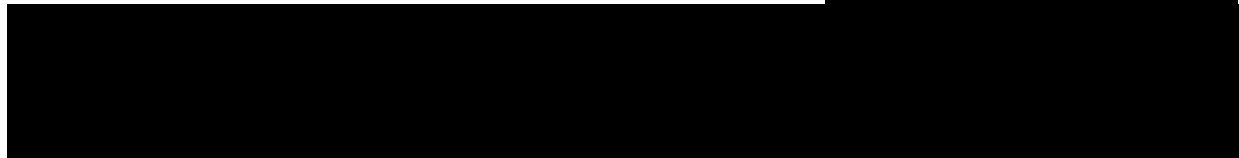


Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

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

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych stosowania Lynparza® we wnioskowanych wskazaniach będzie



Na tej podstawie przeprowadzono analizę racjonalizacyjną, którą przedstawiono w odrębnym dokumencie.

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

- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 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 OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://ktomalek.pl/l/lek/szukaj> (ostatnia aktualizacja: grudzień 2022).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, grudzień 2022 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA 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 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.uphs.upenn.edu/dgimhsr/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/statfacts/html/breast-subtypes.html>, 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&dvopt_precision=1&advopt_show_ci=on
- [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, Słonina D, Ziobro M, Wysocka J, Adamczyk A, Majchrzyk K, Niemiec 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 ryczałów 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-spoleczno-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/zarządzenia-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, Nabholz 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, Nabholz 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-lynparza-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/zarządzenia-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 ekonomiczna 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/zarządzenia-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>

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.	15
Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji (dane z publikacji [80], [81] lub niepublikowane dane dostarczone wraz z modelami analiz ekonomicznych [155]) wpływające na wyniki modeli analizy ekonomicznej.	25
Tabela 3. Liczba zachorowań na raka piersi wśród kobiet i mężczyzn w wieku 15 lat i starszych: dane KRN [56] i ekstrapolacja z 95% przedziałem predykcji (PI).	28
Tabela 4. Odsetek HER2-ujemnego raka piersi [58], [59], [61].	29
Tabela 5. Podział raka piersi ze względu na stopień zaawansowania.	29
Tabela 6. Względne 5-letnie przeżycie (iloraz przeżycia w grupie i przeżycia w populacji generalnej) w zależności od typu raka piersi i lokalizacji [58].	31
Tabela 7. Uwzględnione w modelowaniu roczne ryzyko zgonu chorych na raka piersi.	31
Tabela 8. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – dane typu zapadalność (liczba rozpoczynających leczenie w danym roku). W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.	40
Tabela 9. Roczne koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 24. Miesiący od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania dla wczesnego raka piersi [159].	42
Tabela 10. Roczne koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 24. miesiący od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania dla zaawansowanego raka piersi [159].	42
Tabela 11. Wartości parametrów kosztowych uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [159].	43
Tabela 12. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.	47
Tabela 13. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	49
Tabela 14. Aktualne wydatki na refundację olaparybu w Polsce.	54
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny.	55
Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny.	56
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant maksymalny.	57
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości.	59
Tabela 19. Ocena zużycia zasobów medycznych – liczba opakowań wnioskowanej technologii stosowanych w analizowanym wskazaniu.	64
Tabela 20. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.	79

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Liczba pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika rozpoczynających leczenie olaparybem (kapsułki) w programie lekowym w Polsce – dane Wnioskodawcy wykorzystane w analizach przedkładanych AOTMiT (https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6616-48-2020-zlc).	20
Rysunek 2. Liczba zachorowań na raka piersi wśród kobiet i mężczyzn w wieku 15 lat i starszych: dane KRN [56] i ekstrapolacja z 95% przedziałem predykcji (PI).	28
Rysunek 3. Struktura modelu populacyjnego opartego na liczbie zachorowań na raka piersi w okresie przed inicjalizacją programu lekowego dla olaparybu w leczeniu raka piersi.....	32
Rysunek 4. Struktura modelu populacyjnego opartego na liczbie zachorowań na raka piersi w okresie po inicjalizacji programu lekowego dla inhibitora PARP (olaparybu lub talazoparybu) w leczeniu raka piersi.....	33
Rysunek 5. Odsetek pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika testowanych na obecność mutacji <i>BRCA</i> w trakcie 6 lat refundacji olaparybu.	34
Rysunek 6. Liczebność populacji docelowej – wariant prawdopodobny.	36
Rysunek 7. Liczebność populacji docelowej – wariant minimalny.	37
Rysunek 8. Liczebność populacji docelowej – wariant maksymalny.	37

15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 20. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	grudzień 2022; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.1. i 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 listopada 2022 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	Szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentek, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie) 	TAK	w rozdziale 2.5.2.3.	-

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

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.2. i 3.3.	-
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5; 	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w tabeli 13.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
pkt 9	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5? 	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu? 	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający <u>powtórzenie</u> wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.	-
§ 6. ust 2.	Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajęcia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dotatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-

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

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdział 2.;	-
Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentek, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 4.	-

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

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-

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

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

^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 Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku; ^b numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia