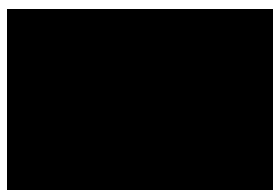




---

**Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2***

**ANALIZA EKONOMICZNA**



Kraków, czerwiec 2023

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	11
2. PROBLEM DECYZYJNY .....	11
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA .....	12
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE .....	14
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ .....	17
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH .....	19
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	21
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	21
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA .....	22
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	23
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	24
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH .....	25
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	41
3.7. DYSKONTOWANIE .....	51
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	51
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	54
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	61
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	61
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	63
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY .....	72
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA .....	74
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA .....	74
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	74
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA .....	75
7. Dyskusja .....	75
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	76
9. BIBLIOGRAFIA .....	78
10. SPIS TABEL .....	85
11. SPIS RYSUNKÓW .....	86
12. ANEKS.....	87
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	87
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	95
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	103
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....	105

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BIA</b>	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
<b>BRCA</b>	ang. <i>Breast Cancer Susceptibility Protein Gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
<b>CEA</b>	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>CSE</b>	ang. <i>Crossover Site Exclusion</i>
<b>DSA</b>	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
<b>HR</b>	ang. Hazard Ratio; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
<b>HRD</b>	ang. Homologous Recombination Deficiency; Zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej
<b>ICUR</b>	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
<b>LCI</b>	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OS</b>	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
<b>PARP</b>	Polimeraza poli(ADP-rybozy)
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministra Zdrowia)
<b>Perspektywa wspólna</b>	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
<b>PFS</b>	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>PSA</b>	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; Probabilistyczna analiza wrażliwości
<b>PSM</b>	ang. <i>Partitioned Survival Model</i> ; Model partycjonowanego przeżycia
<b>QALY</b>	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
<b>RPSFT</b>	ang. <i>Rank-Preserving Structural Failure Time</i>
<b>UCI</b>	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez mutacji w genie podatności na raka piersi (ang. *Breast Cancer Susceptibility Protein Gene, BRCA*).

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla olaparybu z populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika z mutacją w genie *BRCA* (wskazanie aktualnie refundowane [37]) na całą populację chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika w ramach programu „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” (program zwany dalej „programem B.50.”) [37].

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej nie mający mutacji w genie *BRCA* i spełniający pozostałe kryteria kwalifikacji do programu B.50. (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki) w monoterapii (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematu nieuwzględniającego stosowania inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (ang. *Poly (ADP-Ribose) Polymerase, PARP*) w leczeniu podtrzymującym (sama obserwacja, schemat placebo), zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce [40] oraz dostępnymi dowodami naukowymi potwierdzającymi skuteczność wnioskowanej technologii [41]. Dodatkowo jako opcjonalną technologię uwzględniono także stosowanie niraparybu w monoterapii, ponieważ interwencja ta może stanowić w przyszłości komparator dla wnioskowanej technologii z uwagi na ocenę tego leku we wnioskowanym wskazaniu przez AOTMiT [78] (C);
- zgodnie z wynikami analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych między wnioskowaną technologią a obserwacją w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-Free Survival, PFS*), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival, OS*), charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (uwzględniono poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego pojawiające się w badaniu Study-19 [56] z częstotliwością wynoszącą co najmniej 3% w jednej z porównywanych grup). W przypadku porównania wnioskowanej technologii z niraparybem przyjęto brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej i uwzględniono wyłącznie potencjalne różnice w częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych, ocenione na podstawie wyników porównania pośredniego poprzez wspólny komparator [41] (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years, QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio, ICUR*) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



[REDAKOWANA]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1149.0, Olaparyb”, w której wnioskowana technologia jest obecnie refundowana w innych wskazaniach. Tak jak obecnie, w przypadku refundowanych wskazań, 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 leczenia. Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

[REDAKOWANA]

Koszt leków refundowanych określono na poziomie: średniego kosztu w 2022 roku (niraparyb) [82], [86], limitu finansowania z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (cyklofosfamid) oraz średniego kosztu jednostkowego we marcu 2023 roku [86].

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu gruczolakoraka trzustki wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA*, w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA* lub innymi zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Deficiency*, HRD) oraz w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA* [37].

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (grupa schorzeń zwana dalej „rakiem jajnika”) bez mutacji w genie *BRCA*. Tym samym pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania olaparybu.

Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematu nieuwzględniającego stosowania inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym (sama obserwacja, schemat placebo – istniejąca praktyka kliniczna).

Mając na uwadze: refundację niraparybu w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika wśród pacjentów niezależnie od obecności mutacji w genie *BRCA* [37] oraz ocenę AOTMiT stosowania niraparybu w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, niezależnie od obecności mutacji w genie *BRCA* [78], w opracowaniu uwzględniono stosowanie niraparybu w monoterapii jako potencjalny komparator.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41]. Na podstawie wyników analizy klinicznej [41] uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a obserwacją w zakresie: przeżycia wolnego od pierwszej progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS), charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (uwzględniono poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego pojawiające się w badaniu Study-19 [56] z częstotliwością wynoszącą

co najmniej 3% w jednej z porównywanych grup). W przypadku porównania wnioskowanej technologii z niraparybem przyjęto brak różnic w skuteczności klinicznej i uwzględniono wyłącznie potencjalne różnice w częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych, ocenione na podstawie wyników porównania pośredniego danych z badania Study-19 dla olaparybu i badań NOVA i NORA dla niraparybu poprzez wspólny komparator [41].

Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych technologii. W przypadku porównania z obserwacją, przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progami opłacalności wynoszącym 175 926 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość. W przypadku porównania z niraparybem przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w ramach której porównano koszty leków, realizacji programu B.50. oraz koszt leczenia uwzględnionych zdarzeń niepożądanych.

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

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy.

W opracowaniu uwzględniono standardowe, zalecane dawkowanie porównywanych technologii medycznych, z okresem stosowania inhibitorów PARP do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu przed progresją.

Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności (20 lat). Przyjęty horyzont czasowy odpowiada oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego horyzontu czasowego umiera  $\geq 99\%$  pacjentów) oraz odzwierciedla oczekiwaną długość życia kobiety z populacji generalnej Polski [46], będącej w wieku pacjentów bez mutacji *BRCA* włączonych do badania Study-19 (średni wiek wynoszący 61,5 roku [56], [142]; oczekiwana długość dalszego życia kobiety w wieku 61 i 62 lat wynosząca odpowiednio: 21,55 i 20,73 roku [46]). Przyjęty horyzont czasowy odpowiadał również założeniom innych analiz dotyczących leczenia nawrotowego raka jajnika inhibitorami PARP (15 lat [77], 40 lat [78]). W analizie wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego na poziomie długości obserwacji badania Study-19 (około 10 lat).

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

Wykorzystano model opierający się na stosunkowo dojrzałych danych pacjentów z badania Study-19 (np. dojrzałość OS na poziomie 86%) [56], [142]. Zgodnie z przedmiotem niniejszej analizy, uwzględniono dane dotyczące wyłącznie grupy pacjentów z badania Study-19, niemających mutacji w genie *BRCA*.

W analizie podstawowej uwzględniono dane dotyczące PFS w ocenie badacza (dłuższy okres obserwacji niż w przypadku oceny komisji) oraz wyniki analizy OS uwzględniającej korektę zjawiska *cross-over* (12,4% pacjentów z grupy kontrolnej badania Study-19 stosowała inhibitory PARP w kolejnych liniach leczenia). Uwzględniono korektę RPSFT (ang. *Rank-Preserving Structural Failure Time*) z ponowną oceną momentu odcięcia obserwacji. W analizie wrażliwości testowano: brak korekty zjawiska *cross-over* oraz inne korekty zjawiska *cross-over*, tj. RPSFT bez ponownej oceny momentu odcięcia oraz korektę opartą na wykluczeniu ośrodków, w których pacjenci z grupy kontrolnej stosowali inhibitor PARP po progresji (ang. *Crossover Site Exclusion*; CSE).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



Zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej dla stosowania niraparybu w leczeniu platynowrażliwego, nawrotowego raka jajnika niezależnie od obecności mutacji *BRCA* [78], w ramach analizy podstawowej wagi użyteczności stanów klinicznych określono na podstawie wyników badania NOVA. Niemniej jednak, z uwagi na wątpliwości analityków AOTMiT [78], w analizie podstawowej przyjęto taką samą wagę użyteczności stanów w grupie pacjentów leczonych olaparybem oraz w grupie pacjentów poddawanych obserwacji.

Mając na uwadze wyniki analizy regresji danych z badania Study-19 wskazujące na brak istotnych różnic w wysokości wag użyteczności pomiędzy pacjentami z mutacjami *BRCA* a pacjentami bez tych mutacji [94], [118], w analizie wrażliwości testowano uwzględnienie wag użyteczności określonych na podstawie wyników: i) badania pacjentów z mutacją *BRCA* (SOLO-2, kwestionariusz EQ-5D), ii) badania pacjentów z mutacją *BRCA* i bez mutacji *BRCA* łącznie (Study-19, mapowanie do EQ-5D) oraz badania OVA-301 [100], [101] dotyczącego szerszej populacji pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika (nie tylko pacjenci kwalifikujący się do leczenia podtrzymującego).

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. W analizie wrażliwości horyzont czasowy testowano w zakresie od 1 miesiąca do 20 lat. W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono odsetek pacjentów kontynuujących leczenie inhibitorem PARP zgodnie z wynikami modelu analizy kosztów-użyteczności (przyjęto taki sam odsetek pacjentów kontynuujących leczenie olaparybem i niraparybem zgodnie z wynikami porównania pośredniego punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej tych leków [41]).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono analizę wrażliwości jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) oraz zakresu minimum – maksimum lub  $\pm 100\%$  w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiającą określenie 95% CI.

W przypadku analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych. Probabilistycznej analizie wrażliwości nie przeprowadzono dla analizy minimalizacji kosztów [1].

## WYNIKI I WNIOSKI

### Analiza podstawowa

W ramach analizy kosztów-użyteczności ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA* w horyzoncie trwania życia jest (wartości zdyskontowane):

- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia względem obserwacji o 0,92 roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem obserwacji o 0,68 roku;

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności określono na poziomie:



[REDACTED]

W analizie minimalizacji kosztów wykazano, że stosowanie olaparybu we wnioskowanym wskazaniu w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym jest:

- związane z takimi efektami klinicznymi jak stosowanie niraparybu;

[REDACTED]

#### Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

W przypadku analizy kosztów-użyteczności zmianę wniosków z analizy podstawowej zaobserwowano wyłącznie w przypadku realizacji jednego z 74 scenariuszy analizy wrażliwości. Pominięcie dyskontowania efektów i kosztów w analizie spowodowało, że

[REDACTED]

Ustalono, że największy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności miały scenariusze dotyczące:

[REDACTED]

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że w analizie wrażliwości wykazano wysoką stabilność wniosków dotyczących obecności dodatkowego efektu klinicznego olaparybu pod postacią OS w przypadku pominięcia korekty *cross-over* oraz uwzględniania opcjonalnych metod tej korekty. Uwzględnienie opcjonalnych scenariuszy dotyczących korekty *cross-over* wiązało się ze zmianą ICUR w zakresie od [REDACTED] wartości tego wskaźnika z analizy podstawowej. Co więcej, obecność istotnego klinicznie dodatkowego efektu olaparybu pod postacią przedłużenia OS potwierdzają:

- wyniki badania Study-19 w zakresie OS i innych punktów końcowych „przenoszących” dodatkowy efekt PFS na kolejne etapy postępu choroby nowotworowej (czas do pierwszej kolejnej terapii, czas do drugiej kolejnej terapii) [142];
- wyniki badania SOLO-2 wśród pacjentów z nawrotowym rakiem i mutacją *BRCA* (OS, czas do pierwszej kolejnej terapii, czas do drugiej kolejnej terapii) [143];
- wyniki badania SOLO-1 wśród pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem i mutacją *BRCA* (OS, czas do pierwszej kolejnej terapii, czas do drugiej kolejnej terapii) [146];

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



- wyniki badania PAOLA wśród pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem i zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (czas do drugiej progresji choroby) [147].

[REDACTED]

W przypadku analizy minimalizacji kosztów zmianę wniosków względem analizy podstawowej zaobserwowano wyłącznie w przypadku realizacji 4 z 5 scenariuszy uwzględniających [REDACTED]

[REDACTED] Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, iż wyniki przeprowadzonego na etapie analizy klinicznej porównania pośredniego wskazały na brak istotnych różnic w ryzyku konieczności redukcji dawki tych leków oraz konieczności przerwania leczenia tymi lekami z przyczyny wystąpienia zdarzeń niepożądanych [41]. Co więcej nie są dostępne wiarygodne informacje na temat średniej docelowej dawki niraparybu w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej. W analizie uwzględniono dostępne informacje z badania NORA (pop. chińska), badania NOVA, badania z USA [79], badania z USA [80] (dane z początkowej fazy leczenia) oraz badania z Japonii [81]. Na podstawie tych danych, określono średnią względną intensywność dawki niraparybu. Na uwagę zasługuje fakt, iż dostępne dane z wysokim prawdopodobieństwem zaniżają dawkę niraparybu ze względu na swoje ograniczenia (w szczególności założenie o takim samym okresie stosowania każdej dawki w badaniach czy uwzględnieniu wyłącznie dawki docelowej z badania, bez okresu leczenia w wyższej dawce).

Dodatkowo, stosunkowo silny wpływ na wyniki inkrementalne analizy minimalizacji kosztów zaobserwowano w przypadku scenariusza uwzględniającego [REDACTED]

[REDACTED] oraz scenariusza zakładającego [REDACTED]

#### Podsumowanie

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez mutacji *BRCA* w wyniku zastosowania leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP [41]. Wyniki modelowania świadczą o tym, że stosowanie wnioskowanej technologii w ww. wskazaniu spowoduje przedłużenie życia bez progresji średnio o [REDACTED] a odsetek żyjących pacjentów po 96 miesiącach obserwacji wzrośnie co najmniej 4-krotnie ([REDACTED]). Wspomniane efekty przełożą się na przedłużenie dalszego życia pacjentów z analizowanej populacji średnio o 15,9 miesiąca.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni stosowanie skutecznej opcji terapeutycznej wśród większej liczby pacjentów niż zapewnia to finansowanie olaparybu w chwili obecnej (tylko pacjenci z mutacją *BRCA*). Wzrost liczby pacjentów korzystających z leczenia olaparybem, przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na poprawę ogólnych wyników zdrowotnych chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

W ramach niniejszej analizy ustalono, że przedstawione powyżej korzyści kliniczne stosowania wnioskowanej technologii uzasadniają sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, ponieważ wykazano, że w [REDACTED], stosowanie wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu będzie: [REDACTED]

[REDACTED]

## 1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez mutacji w genie podatności na raka piersi (ang. *Breast Cancer Susceptibility Protein Gene; BRCA*).

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla olaparybu z populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika z mutacją w genie *BRCA* (wskazanie aktualnie refundowane [37]) na całą populację chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika w ramach programu „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” (program zwany dalej „programem B.50.”) [37].

## 2. PROBLEM DECYZYJNY

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej nie mający mutacji w genie *BRCA* i spełniający pozostałe kryteria kwalifikacji do programu B.50. (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu Lynparza® (olaparyb, tabletki) w monoterapii (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematu nieuwzględniającego stosowania inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (ang. *Poly (ADP-Ribose) Polymerase; PARP*) w leczeniu podtrzymującym (sama obserwacja, schemat placebo), zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce [40] oraz dostępnymi dowodami naukowymi potwierdzającymi skuteczność wnioskowanej technologii [41]. Dodatkowo jako opcjonalną technologię uwzględniono także stosowanie niraparybu w monoterapii, ponieważ interwencja ta może stanowić w przyszłości komparator dla

wnioskowanej technologii z uwagi na ocenę tego leku we wnioskowanym wskazaniu przez AOTMiT [78] (C);

- zgodnie z wynikami analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych między wnioskowaną technologią a obserwacją w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-Free Survival; PFS*), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival; OS*), charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (uwzględniono poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego pojawiające się w badaniu Study-19 [56] z częstotliwością wynoszącą co najmniej 3% w jednej z porównywanych grup). W przypadku porównania wnioskowanej technologii z niraparybem przyjęto brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej i uwzględniono wyłącznie potencjalne różnice w częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych ocenione na podstawie wyników porównania pośredniego poprzez wspólny komparator [41] (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years; QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio; ICUR*) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].



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

## **2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA**

Firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza® pod postacią tabletek powlekanych po 150 mg lub 100 mg olaparybu w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”), umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w monoterapii wśród wszystkich pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika

(w chwili obecnej wyłącznie pacjenci z mutacją w genie *BRCA* mają dostęp do wnioskowanej technologii) [37], [40].

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu raka gruczołu krokowego i gruczolakoraka trzustki wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA*, w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA* lub innymi zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Deficiency*, HRD) oraz w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA* [37].

Stosowanie wnioskowanej technologii nie jest finansowane ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (grupa schorzeń zwana dalej „rakiem jajnika”) bez mutacji w genie *BRCA*. Tym samym pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania olaparybu.

Analizowany problem decyzyjny dotyczył rozszerzenia zakresu wskazań, w których wnioskowana technologia jest objęta refundacją. 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 oba leki i 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.

Biorąc pod uwagę brzmienie art. 15 ust. 2 ww. ustawy należy zauważyć, iż odnosi się on do tych samych wskazań lub przeznaczeń leku, natomiast wskazanie refundacyjne leku Lynparza® jest inne niż wskazanie obecnie refundowane. Jednak w świetle ustalenia przez Ministra Zdrowia nazwy grupy

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.

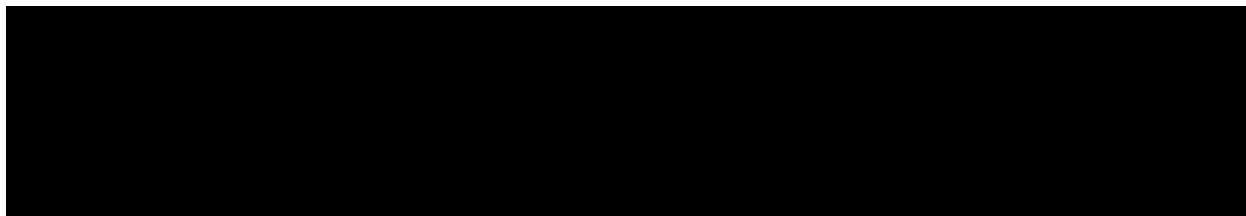


limitowej, nieodnoszącej się do nazwy choroby, a opartej o typ leków, art. 15 ust. 2 należy interpretować właśnie w świetle nazwy nadanej grupie limitowej 1149.0 przez Ministra Zdrowia.

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.

Przyjęto, że kalkulacja limitu finansowania we wnioskowanej grupie limitowej uwzględniać będzie aktualnie obowiązujące zasady w grupie 1149.0. Olaparyb nie ma ustalonej definiowanej dawki dobowej wg WHO [33]. Tym samym, w opracowaniu przyjęto dawkę wnioskowanej technologii stosowaną w praktyce klinicznej (4 tabletki na dobę), zgodnie z art. 15 ust. 14 ustawy o refundacji [30].

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



Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [110].

## **2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE**

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez mutacji w genie *BRCA* [40].

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu [37]. Tym samym pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania olaparybu.

Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematu nieuwzględniającego stosowania inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym (sama obserwacja, schemat placebo – istniejąca praktyka kliniczna).

Mając na uwadze: refundację niraparybu w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika wśród pacjentów, niezależnie od obecności mutacji w genie *BRCA* [37] oraz ocenę AOTMI<sup>T</sup> stosowania niraparybu w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, niezależnie od obecności mutacji w genie *BRCA* [78], w opracowaniu uwzględniono stosowanie niraparybu w monoterapii jako potencjalny komparator. Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analizie problemu decyzyjnego [40].

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

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

Mając na uwadze proponowany sposób finansowania [REDACTED]

[REDACTED] w niniejszym opracowaniu [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono stosowanie olaparybu do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji/nawrotu choroby, zakończenia horyzontu czasowego analizy lub zgonu [57]; w ramach analizy oceny długości stosowania porównywanych leków dokonano przy uwzględnieniu długości przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

W badaniu Study-19, którego wyniki uwzględniono w modelowaniu, część pacjentów stosowała olaparyb po progresji i dane dotyczące czasu do dyskontynuacji leczenia (ang. *Time to Treatment Discontinuation*; TTD) uwzględniają również informacje dotyczące leczenia wśród tych pacjentów.

Uwzględnienie TTD do oceny długości stosowania olaparybu z jednej strony pozwala uwzględnić zdarzenia zakończenia leczenia przed progresją (np. w sytuacji wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych), ale z drugiej strony zakładają takie samo ryzyko zakończenia leczenia, zarówno wśród pacjentów przed progresją, jak i wśród pacjentów po zdiagnozowanej progresji. Ze względu na ten drugi aspekt, ocena zużycia olaparybu na podstawie TTD wiąże się z niską wiarygodnością, gdyż w praktyce klinicznej pacjenci kontynuujący leczenie po progresji narażeni są na znacznie wyższe ryzyko zakończenia leczenia (szczególnie jeżeli kontynuacja leczenia po progresji choroby związana była tylko z opóźnionymi wynikami badań potwierdzających progresję choroby).

Co więcej, ekstrapolacja TTD z badania Study-19 z uwzględnieniem najlepiej dopasowanego modelu parametrycznego ( ) wiązała się z odsetkiem pacjentów stosujących olaparyb, przewyższającym ekstrapolowany odsetek pacjentów żyjących po około 110 miesiącach leczenia. Ta obserwacja potwierdza niską wiarygodność analizy TTD danych z badania Study-19.

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 dla wnioskowanej technologii. Jednakże mając na uwadze taką samą

Niemniej jednak nie dysponowano informacjami z badania Study-19 dotyczącego odsetka pominiętych dawek olaparybu. Tym samym, w analizie podstawowej przyjęto brak przerw w przyjmowaniu analizowanego leku (32% pacjentów stosujących olaparyb w badaniu Study-19 miało przerwy w leczeniu [56]).

W analizie wrażliwości testowano odsetek pominiętych dawek do poziomu

W grupie kontrolnej nie uwzględniono dodatkowego leczenia – tylko standardową opiekę medyczną polegającą na odbywaniu konsultacji lekarskich i badań.

Podobnie jak w przypadku olaparybu, uwzględniono zalecaną, standardową dawkę niraparybu w wysokości 300 mg/d. Wyniki przeprowadzonego na etapie analizy klinicznej porównania pośredniego wskazały na brak istotnych różnic w ryzyku konieczności redukcji dawki olaparybu i niraparybu oraz



konieczności przerwania leczenia tymi lekami z przyczyny zdarzeń niepożądanych [41]. Tym samym w analizie podstawowej uwzględniono taką samą względną intensywność dawki obydwu leków.

W ramach analizy wrażliwości testowano uwzględnienie średniej dawki niraparybu z badań klinicznych NOVA i NORA oraz z badań z praktyki klinicznej. Dane testowane w analizie wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Średnie dawkowanie niraparybu.**

Badanie	Względna intensywność dawki (RDI)	Średnia dawka dobową, mg
Zalecana dawka	100,0%	300,00
NORA (populacja chińska, zmodyfikowany schemat dawkowania) [60]		
NOVA [58], [59], [61]		
Badanie w USA [79]		
Badanie w USA [80]: początek leczenia		
Badanie w Japonii [81]		

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych (szczegóły w arkuszu „PL\_costs” modelu)

### 2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

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

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

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

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu gruczolakoraka trzustki wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA*, w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA* lub innymi zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Deficiency*, HRD) oraz w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA* [37].

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla olaparybu z populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika z mutacją w genie *BRCA* (wskazanie aktualnie refundowane [37]) na całą populację chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika w ramach programu „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” (program zwany dalej „programem B.50.”) [37].

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami modelu ekonomicznego Wnioskodawcy.

Uwzględniono dane dotyczące uczestników badania Study-19 bez mutacji w genie *BRCA* [56], [142].

Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badania można uznać, że dane z tego badania odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii w Polsce.

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

**Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji – dane z badania Study-19 dotyczące 118 pacjentów bez mutacji w genach *BRCA*.**

	Wartość
Średni wiek, lata	
Średnia masa ciała, kg	
Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR)	
Powierzchnia ciała, m <sup>2</sup>	

Na uwagę zasługuje fakt, iż w analizie uwzględniono model partycjonowanego przeżycia oparty na ogólnych danych dotyczących czasu do zdarzeń obserwowanych w badaniu Study-19 (progresja, zgon). Dostępność danych nie była wystarczająca (tylko 118 obserwacji), żeby umożliwić skorelowanie wyjściowych charakterystyk chorych w obrębie modeli przeżycia. Tym samym uwzględnione charakterystyki chorych wpływają wyłącznie na zużycie zasobów medycznych (np. dawkowanie leków kolejnych linii).

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [148].

#### **2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH**

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że:

- stosowanie olaparybu wśród pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika bez mutacji w genach *BRCA* w miejsce placebo wiąże się z dodatkowymi efektami klinicznymi;
- stosowanie olaparybu wśród pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika bez mutacji w genach *BRCA* w miejsce niraparybu wiąże się z podobną skutecznością oraz potencjalnie lepszym profilem bezpieczeństwa.

Na etapie analizy klinicznej [41] zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące stosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika bez mutacji w genach *BRCA* (Study-19 [56], [142]).

Study-19 potwierdziło dodatkowy efekt wnioskowanej technologii w leczeniu tej grupy pacjentów. Co więcej, dwa randomizowane badania kliniczne dla innego inhibitora PARP – niraparybu (badania NOVA

i NORA [58]-[61]) również potwierdzają skuteczność tej grupy leków w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika bez mutacji w genach *BRCA* [41]. Wśród pacjentów niemających mutacji w genach *BRCA* mogą znajdować się pacjenci z innymi zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (HRD). Wśród takich pacjentów, ale na wcześniejszym etapie postępu choroby, wnioskowana technologia również posiada dowody naukowe potwierdzające jej skuteczność (badanie PAOLA-1 [147]) – szczegóły w analizach uprzednio przedkładanych AOTMiT [75].

W opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych między wnioskowaną technologią a obserwacją w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS);
- przeżycia całkowitego (OS);
- charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji;
- ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (uwzględniono poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego pojawiające się w badaniu Study-19 [56], z częstotliwością wynoszącą co najmniej 3% w jednej z porównywanych grup).

Wyniki badania Study-19 wskazały na brak istotnych statystycznie różnic w OS pomiędzy grupą pacjentów stosujących olaparyb oraz grupą pacjentów stosujących placebo [142]. Niemniej jednak na uwagę zasługują następujące fakty:

- Study-19 nie było planowane z oceną przeżycia całkowitego jako pierwszorzędnego punktu końcowego (uwzględniono PFS jako surogat tego punktu końcowego);
- w grupie kontrolnej badania Study-19 część pacjentów stosowała inhibitor PARP po progresji choroby (12,4% wśród wszystkich pacjentów z grupy kontrolnej), co mogło wpłynąć na obserwowany OS w tej grupie i spowodować brak istotnych statystycznie różnic między grupami badania;
- w badaniu Study-19 zaobserwowano istotny wpływ olaparybu nie tylko w zakresie przedłużenia PFS, ale również przedłużenia czasu do pierwszej kolejnej terapii oraz czasu do drugiej kolejnej terapii [142] (potwierdzenie „przeniesienia” dodatkowego efektu wnioskowanej technologii na kolejne etapy postępu choroby u pacjentów, co docelowo powinno przełożyć się na dodatkowy efekt pod postacią przedłużenia OS, ale wyłącznie w sytuacji zapewnienia odpowiednio wysokiej próby badania i braku zjawiska *cross-over*).

Co więcej, obecność istotnego dodatkowego efektu olaparybu pod postacią przedłużenia przeżycia całkowitego potwierdzają:

- wyniki badania SOLO-2 wśród pacjentów z nawrotowym rakiem i mutacją *BRCA* (OS, czas do pierwszej kolejnej terapii, czas do drugiej kolejnej terapii) [143];
- wyniki badania SOLO-1 wśród pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem i mutacją *BRCA* (OS, czas do pierwszej kolejnej terapii, czas do drugiej kolejnej terapii) [146];
- wyniki badania PAOLA wśród pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem i zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (czas do drugiej progresji choroby) [147].

W przypadku porównania wnioskowanej technologii z niraparybem przyjęto brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej i uwzględniono wyłącznie potencjalne różnice w częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych, ocenione na podstawie wyników porównania pośredniego poprzez wspólny komparator [41].

Szczegóły na temat wartości parametrów dotyczących skuteczności porównywanych interwencji przedstawiono w rozdziale 3.5. niniejszego opracowania.

### **3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ**

#### **3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA**

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

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

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41]. Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



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

Wykorzystano model opierający się na stosunkowo dojrzałych danych pacjentów z badania Study-19 (np. dojrzałość OS na poziomie 86%) [56], [142].

Zgodnie z przedmiotem niniejszej analizy uwzględniono dane dotyczące wyłącznie grupy pacjentów z badania Study-19 niemających mutacji w genie *BRCA*.

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

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

### **3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA**

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

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

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

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy.

### 3.3. HORYZONT CZASOWY

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

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej stosowania olaparybu w miejsce obserwacji oraz brak takich różnic w przypadku stosowania olaparybu w miejsce niraparybu. Tym samym, horyzont czasowy adekwatny dla porównania olaparybu z obserwacją obejmuje okres manifestacji efektów klinicznych wnioskowanej technologii (okres dożywności mając na uwadze dostępne informacje dotyczące OS, por. rozdział 2.4.), a horyzont czasowy adekwatny dla porównania olaparybu z niraparybem obejmował okres stosowania tych leków.

W przypadku porównania olaparybu z obserwacją uwzględniono dożywności horyzont czasowy analizy (20 lat). Przyjęty horyzont czasowy odpowiada oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego horyzontu czasowego umiera  $\geq 99\%$  pacjentów) oraz odzwierciedla oczekiwaną długość życia kobiety z populacji generalnej Polski [46], będącej w wieku pacjentów bez mutacji *BRCA* włączonych do badania Study-19 (średni wiek wynoszący 61,5 lat [56], [142]; oczekiwana długość dalszego życia kobiety w wieku 61 i 62 lat wynosząca odpowiednio: 21,55 i 20,73 roku [46]).

Przyjęty horyzont czasowy odpowiadał również założeniom innych analiz dotyczących leczenia nawrotowego raka jajnika inhibitorami PARP (15 lat [77], 40 lat [78]). W analizie wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego na poziomie długości obserwacji badania Study-19 (około 10 lat).

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

W przypadku porównania olaparybu z niraparybem przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy analizy podstawowej (wyniki obliczeń przedstawiono w ujęciu pacjentów kontynuujących leczenie z wykorzystaniem porównywanych substancji czynnych).

W analizie wrażliwości horyzont czasowy testowano w zakresie od 1 miesiąca do 20 lat.

### 3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i obserwacji. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego (por. rozdział 2.4.). Przedstawione efekty dotyczą zarówno zmiany jakości życia chorych, jak i przedłużenia życia chorych. Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY (inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności).

Próg opłacalności ustalono na poziomie 175 926 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2018 – 2020) [30], [36].

Nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne (Study-19 [56], [142]) wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad schematem nieuwzględniającym podawania inhibitora PARP (schemat placebo). Co więcej, komparatorem dla wnioskowanej technologii jest schemat postępowania nieuwzględniający aktywnego leczenia, co wyklucza takie postępowanie z grona opcjonalnych technologii refundowanych.

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

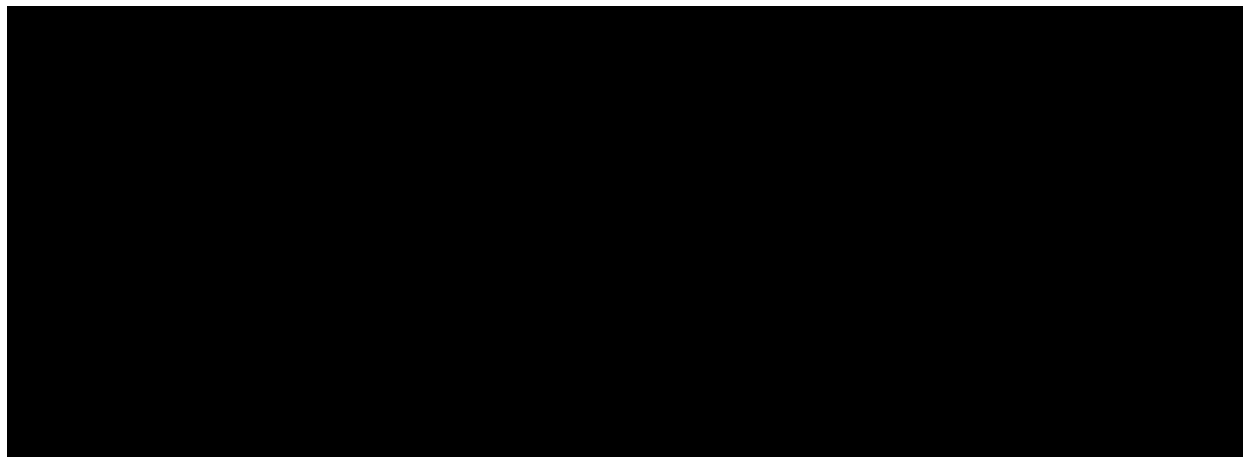
W przypadku porównania olaparybu z niraparybem przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, ze względu na wykazany w analizie klinicznej [41] brak istotnych różnic w skuteczności tych leków.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 1 rozporządzenia [3]);
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami, jeżeli występują;



- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]) oraz
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].



W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach części zasadniczej raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości oraz diagramy tornado – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „SA\_CUA”, „SA\_CUA\_plot”, „CMA results” i „PSA” modelu analizy ekonomicznej oraz w Aneksie).

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

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

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

### **3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH**

W przypadku porównania olaparybu z niraparybem przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów opartą na ocenie odsetka pacjentów kontynuujących leczenie inhibitorem PARP w kolejnych miesiącach horyzontu czasowego. Odsetek ten został określony na podstawie wyników pełnego modelowania przeprowadzonego dla porównania olaparybu z obserwacją.

W przypadku porównania olaparybu z obserwacją przeprowadzono modelowanie kosztów, użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie 20 lat.

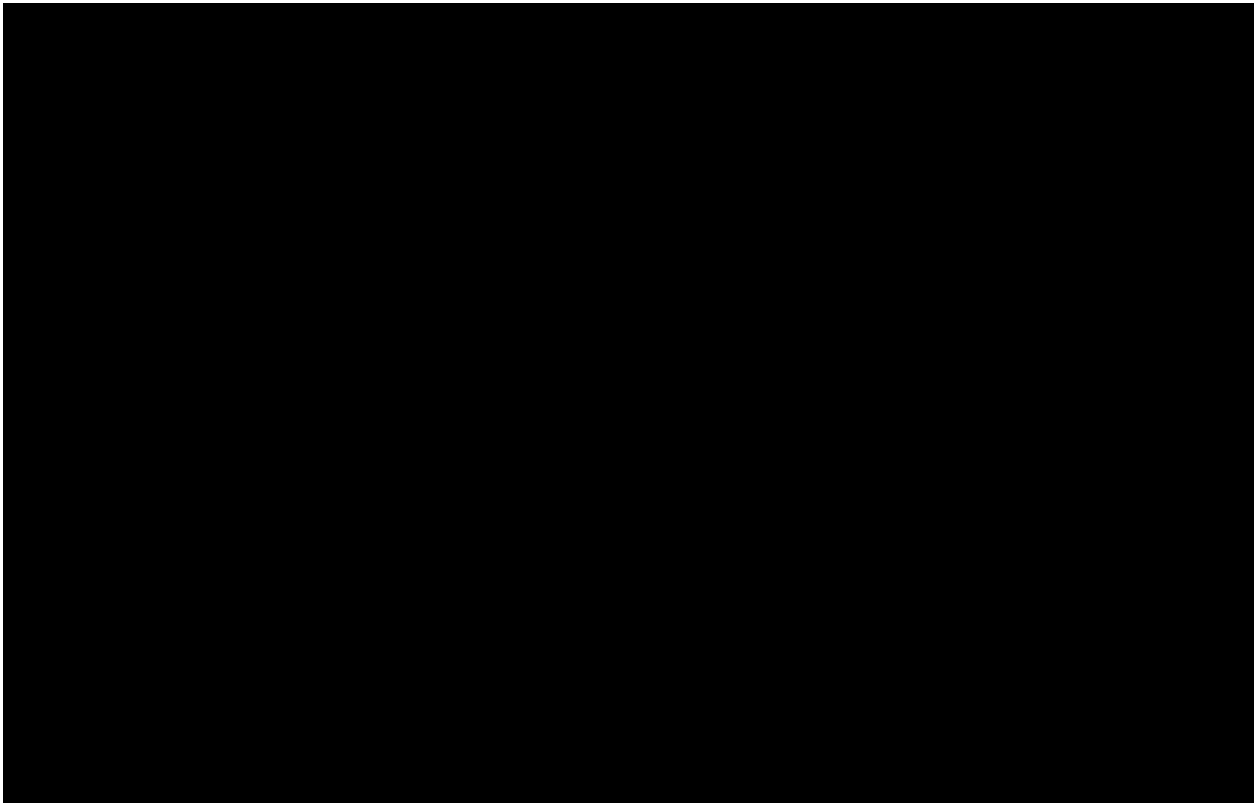
Uwzględniono model partycjonowanego przeżycia (ang. *Partitioned Survival Model*; PSM) oparty na funkcjach przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) uczestników badania Study-19 bez mutacji *BRCA*. W tego typu modelu nie obserwujemy przemieszczania się pacjentów pomiędzy stanami a wyłącznie obsadzenie stanów w danym punkcie czasowym. Model opierał się na analizie obszaru pod funkcjami PFS i OS i uwzględnił 3 stany: „PFS” (pacjenci przed progresją), „Progresja” (pacjenci po progresji) i „Zgon” (pacjenci zmarli ze wszystkich przyczyn).

Uwzględniony model posiadał niektóre cechy typowego modelu Markowa z różnicą dotyczącą metody przypisywania pacjentów z kohorty do podstawowych stanów klinicznych (stan „PFS”, stan „Progresja”, i stan „Zgon”). Przypisanie pacjentów do danego stanu odbywało się przy uwzględnieniu wyników parametrycznych modeli przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od pierwszej progresji (PFS) bez wcześniejszej konwersji do prawdopodobieństwa zdarzenia w cyklu, tj. pozwalał określić:

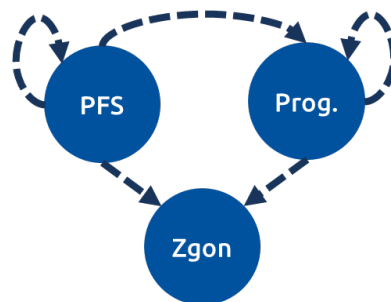
- odsetek pacjentek w stanie „Zgon” jako 1 – *estymator OS*;
- odsetek pacjentek w stanie „PFS” jako *estymator PFS*;
- odsetek pacjentek w stanie „Progresja” jako *estymator OS – estymator PFS*.

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

Schemat modelu i przeprowadzonych obliczeń zaprezentowano na rysunkach poniżej.



Dozwolone przejścia pomiędzy stanami (nieobserwowane bezpośrednio w modelu) przedstawiono poniżej.



**Rysunek 2. Dozwolone przejścia pomiędzy stanami w modelu partycjonowanego przeżycia.**

Do zalet wykorzystania takiej struktury modelu należą:

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

Ograniczenia zastosowanego modelowania wynikają przede wszystkim z ograniczeń dostępnych danych klinicznych (np. niepełne dane OS, zjawisko *cross-over* przy danych dotyczących przeżycia całkowitego). Dodatkowym ograniczeniem jest brak możliwości precyzyjnej oceny wyników zdrowotnych i koszt leczenia kolejnych linii wśród pacjentów w obrębie stanu „Progresja”.

W modelu zastosowano uproszczone podejście oceny pacjentów rozpoczynających kolejne linie leczenia, opierające się na przybliżonej ocenie odsetka pacjentów z progresją choroby w danym miesiącu (obliczenia na podstawie wartości funkcji PFS w dwóch kolejnych cyklach).

W modelu uwzględniono cykl o długości 1 miesiąca ( $365,25/12 = 30,44$  dnia), ze względu na wykorzystywaną jednostkę czasu w analizach przeżycia, przeprowadzanych w analizie.

Korekta połowy cyklu (obliczona z wykorzystaniem metody opartej na tablicach trwania życia, jako średnia liczba pacjentów w danym stanie na początku i na końcu cyklu) została zastosowana do wszystkich kosztów i wyników zdrowotnych w modelu.

Wszyscy pacjenci byli włączani do modelu poprzez stan „PFS” i w kolejnych cyklach byli narażeni na wystąpienie pierwszej progresji choroby lub zgonu. Pacjenci, u których wystąpiła już progresja, narażeni byli na wystąpienie zgonu. W opracowaniu modelowano postęp choroby jako nieodwracalny proces z absorpcyjnym stanem „Zgon”. Wszystkie stany wykluczały się wzajemnie; pacjenci mogli zajmować tylko jeden ze stanów w danym momencie.

W każdym cyklu określano koszty i QALY na podstawie dystrybucji pacjentów w stanach klinicznych modelu. Dane te następnie zostały skumulowane w horyzoncie czasowym modelu w celu obliczenia wyników końcowych modelowania.

Wejściową charakterystykę chorych omówiono w rozdziale 2.3. niniejszego opracowania.

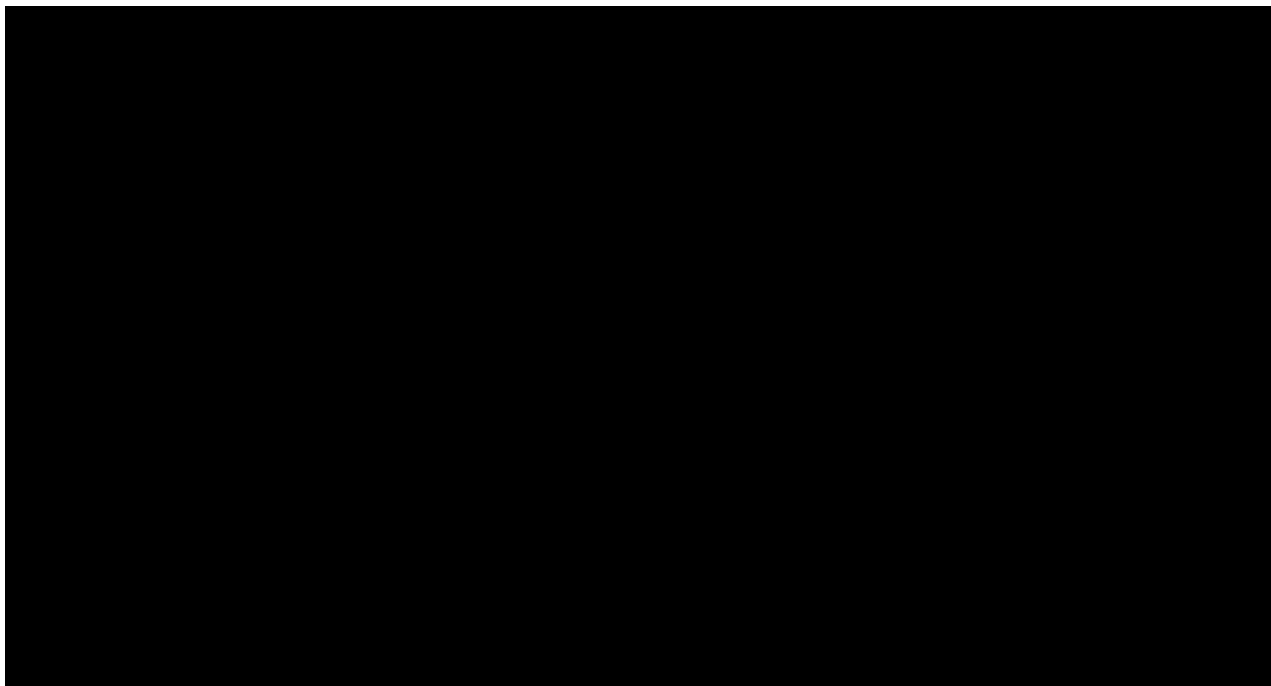
Informacje na temat PFS i OS przedstawiono w kolejnych rozdziałach. Dostępne dane z badania Study-19, dotyczące pacjentów bez mutacji *BRCA*, pozwalały określić PFS i OS w okresie obserwacji [REDACTED]. Oznacza to, że dane te wymagają ekstrapolacji.

W tym celu do indywidualnych danych pacjentów bez *BRCA* z badania Study-19 dopasowano parametryczne modele przeżycia. W ramach oceny strukturalnej modelu analizy ekonomicznej testowano scenariusze uwzględniające dane Kaplan-Meier w okresie obserwacji pacjentów w badaniu Study-19 z wynikami modeli parametrycznych przeżycia po zakończeniu ostatniej obserwacji w tym badaniu oraz wyniki dopasowanych modeli parametrycznych przeżycia w całym horyzoncie czasowym analizy. Testowano zarówno osobne modele przeżycia dla grupy pacjentów stosujących olaparyb i grupy pacjentów otrzymujących placebo, jak i również wspólne modele przeżycia w przypadku potwierdzenia proporcjonalności hazardów występowania poszczególnych zdarzeń.

### 3.5.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI (PFS)

Analizę PFS pacjentów bez mutacji *BRCA* w badaniu Study-19 przeprowadzono na podstawie danych zebranych do 30 czerwca 2010 roku.

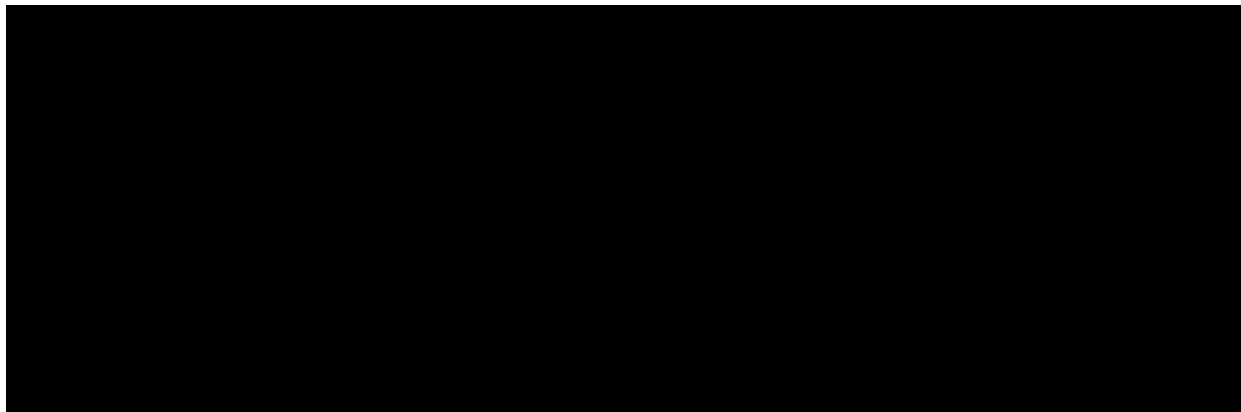
Przedstawione poniżej wykresy potwierdzały [REDACTED]



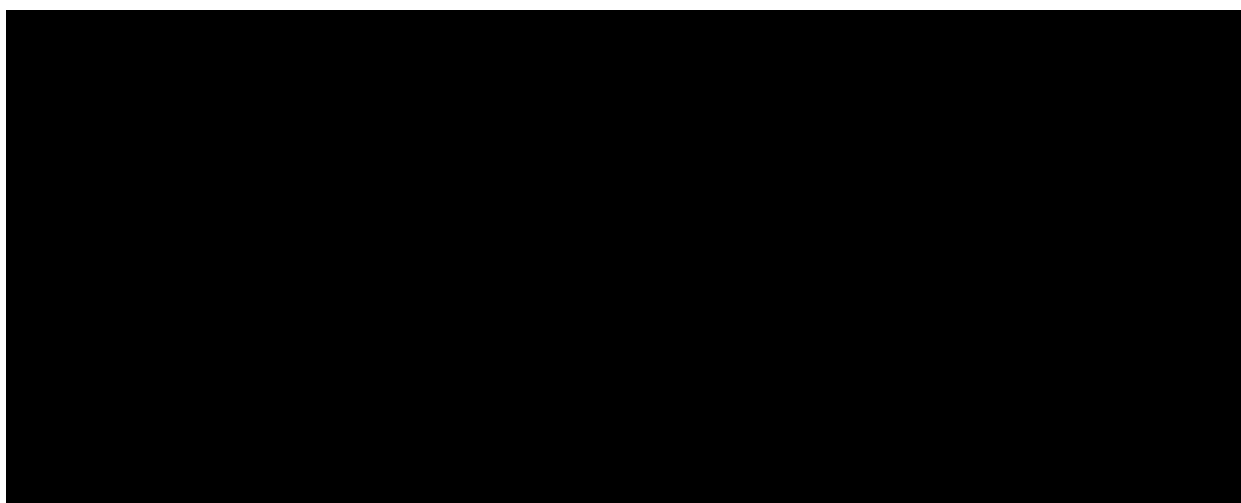
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



Do danych pacjentów z poszczególnych grup dopasowano szereg standardowych modeli parametrycznych. Ocena poprawności dopasowania została przedstawiona poniżej.



W obydwu grupach najlepiej dopasowanym modelem był [redacted]. Modele te najlepiej odzwierciedlały również dane Kaplan-Meier (tabela poniżej).



Na podstawie przedstawionych informacji w analizie podstawowej uwzględniono modele [redacted] do intra- i ekstrapolacji danych PFS z badania Study-19.

Parametry wykorzystywanych modeli przedstawiono poniżej.

**Tabela 5. Modele PFS uwzględnione w analizie podstawowej**

Mając na uwadze, że wszystkie rozkłady mają takie same rangi pod względem wysokości statystyk dopasowania do danych w obydwu grupach, w analizie wrażliwości testowano pozostałe rozkłady PFS łącznie w obydwu porównywanych grupach.

### 3.5.2. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)

Analiza OS pacjentów bez *BRCA* w badaniu Study-19 została przeprowadzona na podstawie danych zebranych do 9 maja 2016 roku. W momencie odcięcia danych, 102 ze 118 pacjentów włączonych do tego badania zmarło (dojrzałość danych około 86%).

Rozpoczęcie leczenia olaparybem po progresji choroby w trakcie stosowania przypisywanych interwencji nie była dozwolona w ramach projektu badania Study-19 [56], [142]. Niemniej jednak, uczestnicy badania mieli dostęp do inhibitorów PARP poza badaniem, a stosowanie inhibitora PARP było zgłaszane przez lekarzy prowadzących terapię takich pacjentów. W badaniu Study-19 żaden pacjent z grupy olaparybu i 16 z 129 (12,4%) pacjentów z grupy kontrolnej otrzymało inhibitor PARP po zakończeniu stosowania przypisanej przy randomizacji interwencji (olaparyb lub placebo). Zastosowanie inhibitora PARP wśród uczestników grupy kontrolnej badania (tzw. zjawisko *cross-over*) mogło zafałszować wyniki badań i zaniżyć dodatkowy efekt kliniczny olaparybu, szczególnie pod postacią przedłużenia OS.

Tym samym w ramach analizy podstawowej uwzględniono wyniki analizy OS uwzględniającej korektę zjawiska *cross-over*.

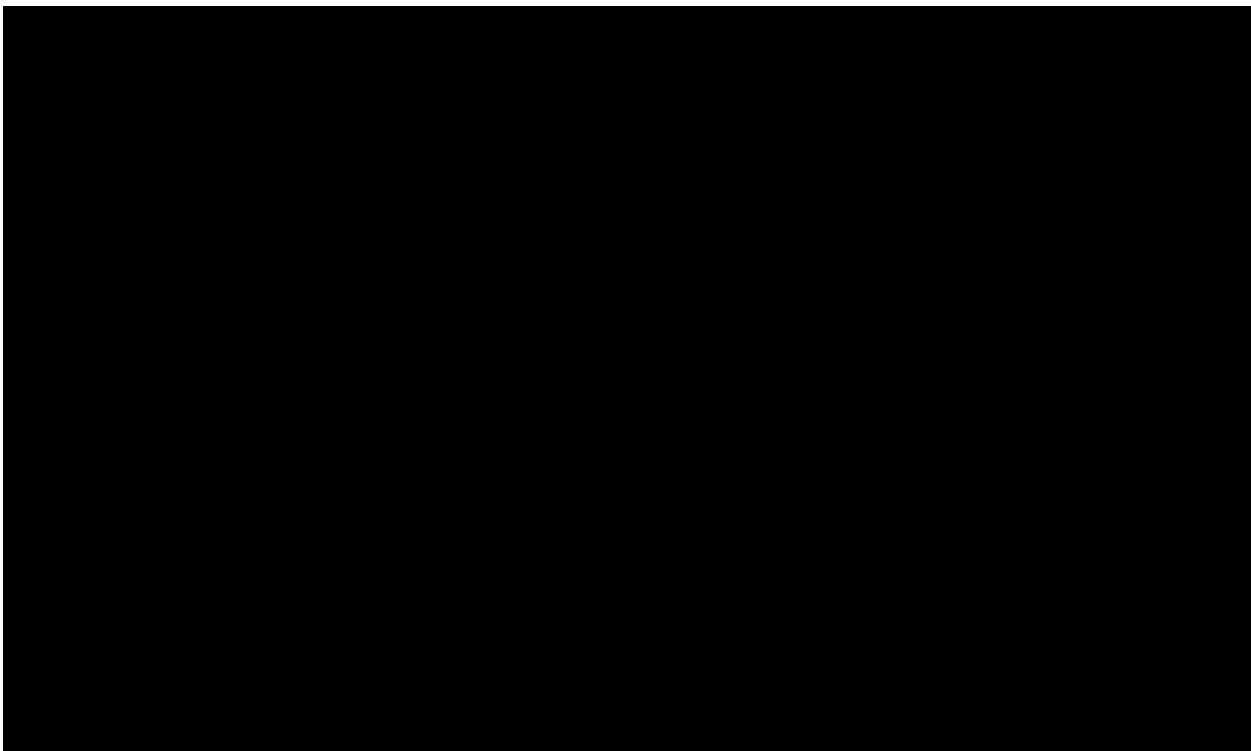
W analizie podstawowej uwzględniono korektę RPSFT (ang. *Rank-Preserving Structural Failure Time*) z ponowną oceną momentu odcięcia obserwacji, gdyż metoda ta zapewniała pośrednią prognozę dodatkowego efektu olaparybu pod postacią przedłużenia OS względem metody nieuwzględniającej korekty zjawiska *cross-over* oraz innych metod korygujących wpływ tego zjawiska. Co więcej, metoda RPSFT jest uważana zazwyczaj za najbardziej wiarygodną wśród wszystkich dostępnych korekt zjawiska *cross-over*.

W analizie wrażliwości testowano: brak korekty zjawiska *cross-over* oraz inne korekty tego zjawiska, tj. RPSFT bez ponownej oceny momentu odcięcia oraz korektę opartą na wykluczeniu ośrodków, w których pacjenci z grupy kontrolnej stosowali inhibitor PARP po progresji (ang. *Crossover Site Exclusion*; CSE).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



Analiza pełnych danych OS wykazała, że pomiędzy grupami pacjentów bez mutacji *BRCA* włączonych do badania Study-19 [REDACTED]



Do danych pacjentów z poszczególnych grup dopasowano szereg standardowych modeli parametrycznych. Ocena poprawności dopasowania została przedstawiona poniżej.

**Tabela 6. Statystyczna ocena poprawności dopasowania modeli OS: brak korekty *cross-over*.**

Przy braku korekty zjawiska *cross-over* najlepiej dopasowanymi modelami były: [REDACTED]



Analogicznie jak w przypadku pełnych danych OS (bez korekty zjawiska *cross-over*), dane po korekcie CSE, polegającej na eliminacji z analizy przeżycia danych pacjentów z ośrodków, w których co najmniej jeden pacjent rozpoczął leczenie inhibitorem PARP po progresji, również wskazywały na

[REDACTED]

[REDACTED]

Do danych pacjentów z poszczególnych grup dopasowano szereg standardowych modeli parametrycznych. Ocena poprawności dopasowania została przedstawiona poniżej.

**Tabela 7. Statystyczna ocena poprawności dopasowania modeli OS: brak korekty *cross-over*.**

[REDACTED]

W analizie CSE najlepiej dopasowanymi modelami były:

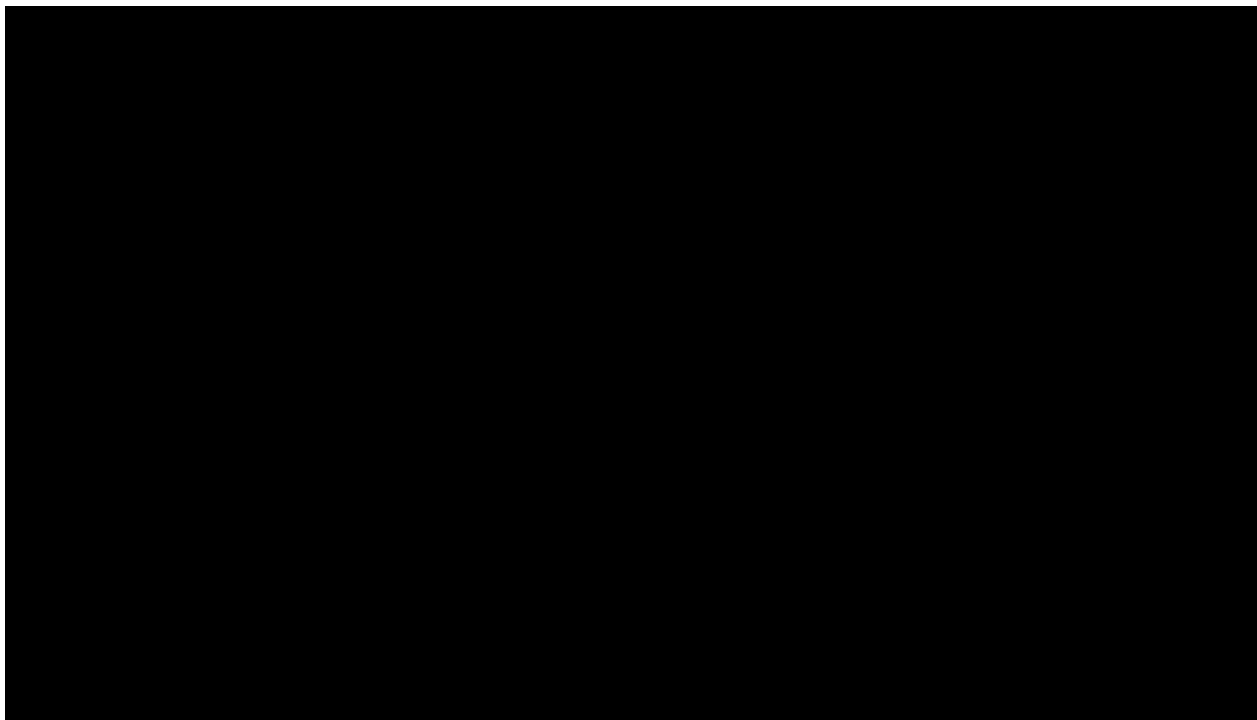
[REDACTED]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



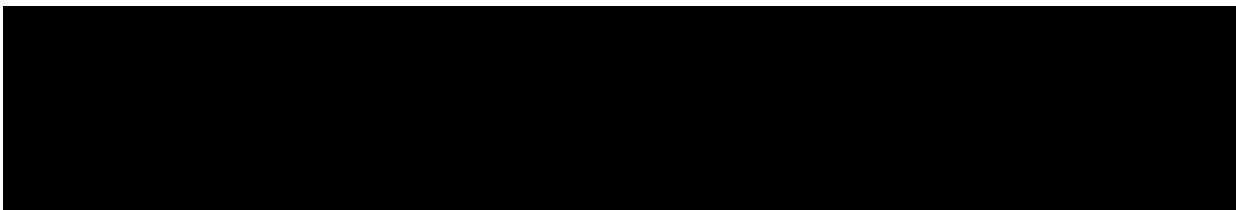
Dodatkowo przeprowadzono dwie analizy metodą RPSFT. Pierwsza pozwala na ponowne ocenianie obserwacji w grupie placebo (*cross-over* tylko w grupie placebo). Ponowne ocenianie obserwacji jest wymagane do prawidłowego wnioskowania z wykorzystaniem tej metody, ale zmniejsza moc testowania z powodu zmniejszenia liczby zdarzeń. Druga analiza nie obejmowała ponownej cenzury. Taka analiza jest bardziej wydajna statystycznie (większa liczba zdarzeń), ale uważana za wysoce niewiarygodną. [REDACTED]

Wykresy skumulowanego hazardu [REDACTED] oraz Kaplan-Meier dla tej analizy przedstawiono poniżej.



Do danych pacjentów z poszczególnych grup dopasowano szereg standardowych modeli parametrycznych. Ocena poprawności dopasowania została przedstawiona poniżej.

**Tabela 8. Statystyczna ocena poprawności dopasowania modeli OS: RPSFT z ponownym odcięciem obserwacji.**



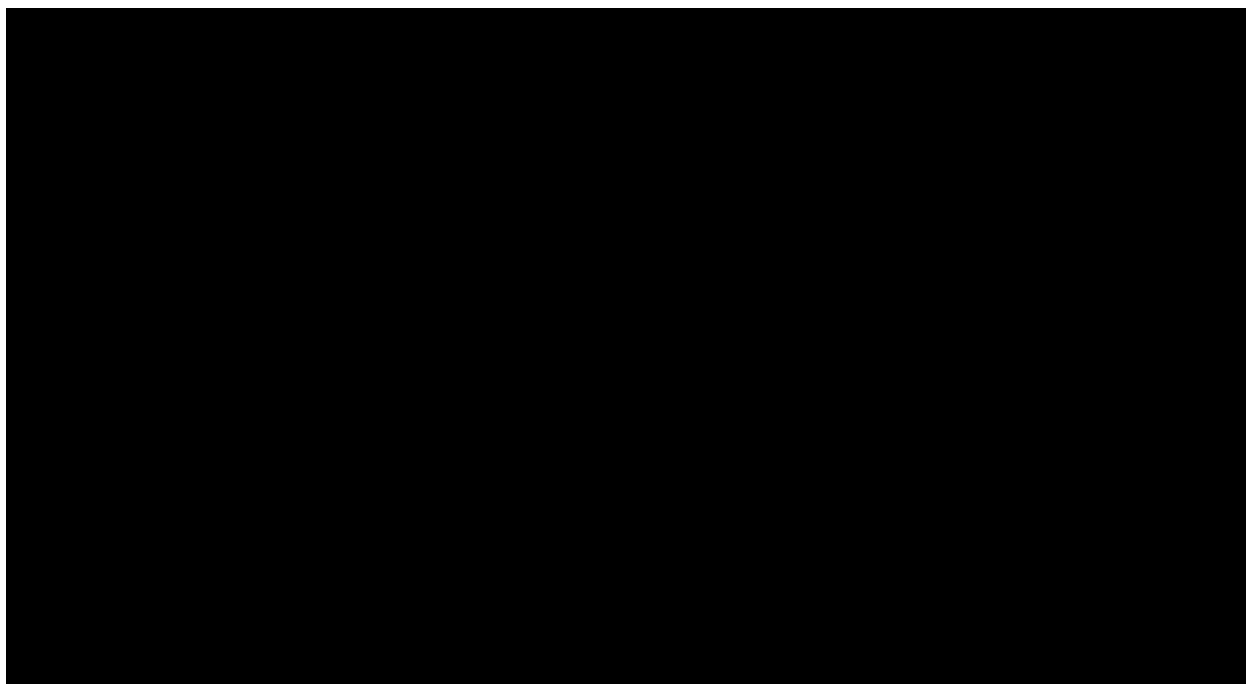
W analizie RPSFT z ponownym odcięciem obserwacji najlepiej dopasowanymi modelami były:



Do analizy RPSFT bez ponownego cenzurowania obserwacji włączono



Wykresy skumulowanego hazardu  oraz Kaplan-Meier dla tej analizy przedstawiono poniżej.



Do danych pacjentów z poszczególnych grup dopasowano szereg standardowych modeli parametrycznych. Ocena poprawności dopasowania została przedstawiona poniżej.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



**Tabela 9. Statystyczna ocena poprawności dopasowania modeli OS: RPSFT bez ponownego cenzurowania obserwacji.**

W analizie RPSFT bez ponownego cenzurowania obserwacji najlepiej dopasowanymi modelami były:

Jak wspomniano na początku rozdziału, w analizie podstawowej wykorzystano model RPSFT z ponownym ocenianiem obserwacji w grupie kontrolnej. Parametry wykorzystywanych modeli przedstawiono poniżej.

**Tabela 10. Modele przeżycia całkowitego uwzględnione w analizie podstawowej.**

### **3.5.3. KOLEJNE LINIE LECZENIA**

Model uwzględniał koszt kolejnych linii leczenia określony wśród pacjentów w stanie „Progresja”. Jak wspomniano na początku, w analizie oceniono przybliżony odsetek pacjentów doznających progresji każdego cyklu horyzontu czasowego oraz przypisano temu odsetkowi całkowity, średni koszt kolejnych linii leczenia (por. rozdział 3.6.3.).

Charakter oraz liczba kolejnych linii leczenia została określona na podstawie danych z badania Study-19. Mając na uwadze stosunkowo duże różnice w odsetku pacjentów przyjmujących kolejne linie leczenia, jak i w liczbie kolejnych linii leczenia pomiędzy grupami olaparybu i placebo badania Study-19, w opracowaniu uwzględniono te informacje osobno dla poszczególnych grup pacjentów.

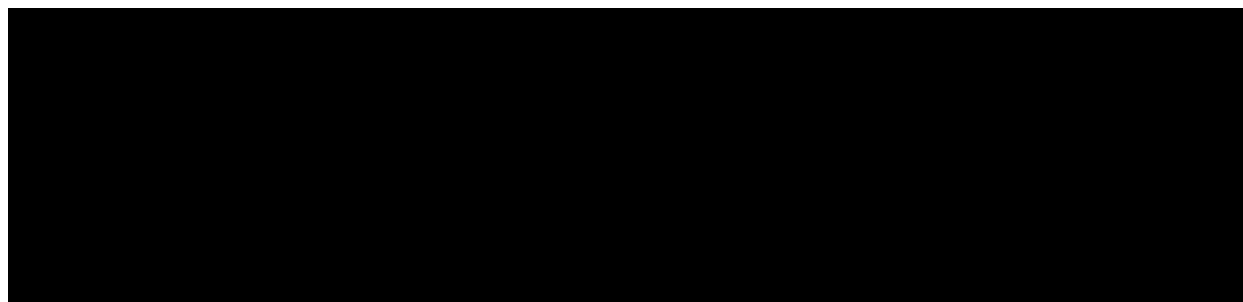
Powyższe podyktowane było ograniczeniami modelu partycjonowanego przeżycia uniemożliwiającego dokładny nadzór nad momentem wystąpienia progresji oraz zgonu po progresji wśród wszystkich obserwowanych pacjentów.

#### 3.5.4. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

W opracowaniu wykorzystano zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego występujące w jednej z porównywanych grup badania Study-19 (jedyne randomizowane badanie kliniczne dla olaparybu uwzględniające pacjentów bez mutacji *BRCA*) z częstotliwością co najmniej 3% [56].

Uwzględniono: 

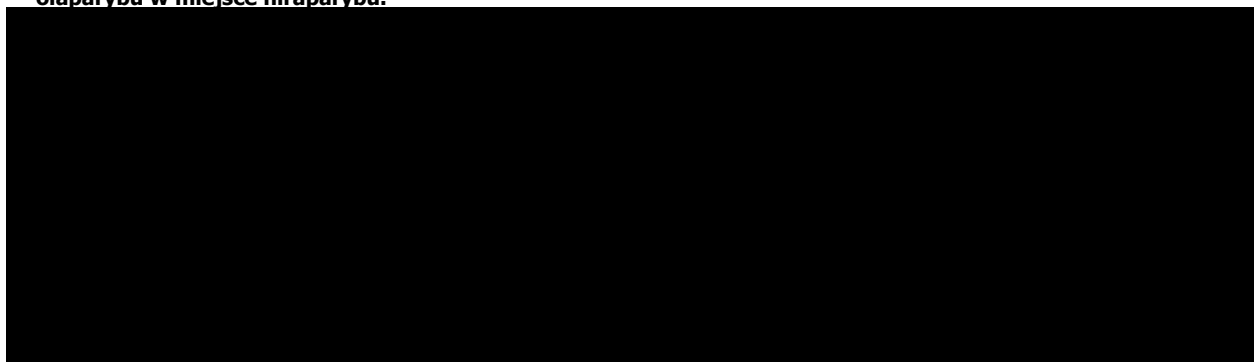
Informacje na temat częstotliwości występowania tych zdarzeń w porównywanych grupach przedstawiono poniżej.



W ramach analizy minimalizacji kosztów, porównującej koszty wnioskowanej technologii z niraparybem, uwzględniono takie same zdarzenia niepożądane jak w ramach analizy kosztów-użyteczności. Ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w grupie niraparybu określono na podstawie ryzyka w grupie olaparybu oraz wyników porównania pośredniego tych dwóch leków.

Uwzględnione w analizie wyniki porównania pośredniego przedstawiono poniżej.

**Tabela 12. Wyniki porównania pośredniego ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu olaparybu w miejsce niraparybu.**



### 3.5.5. WAGI UŻYTECZNOŚCI

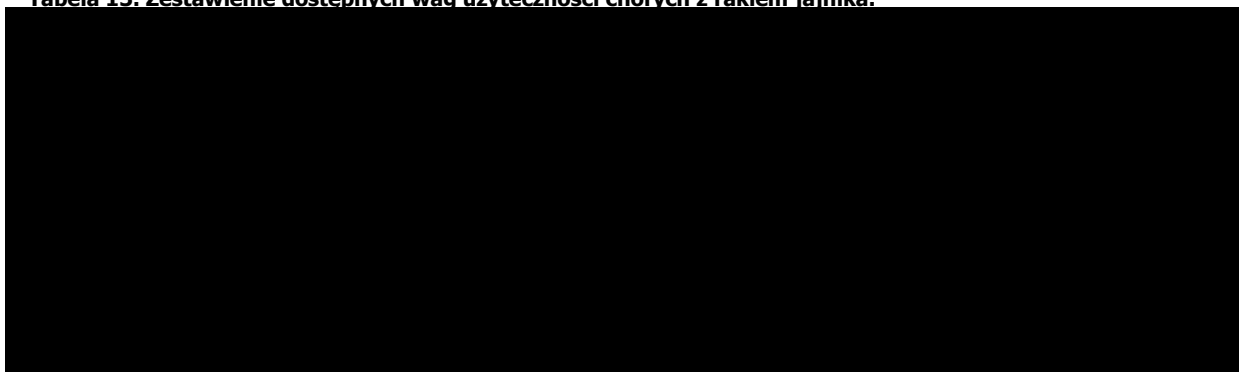
Przeprowadzono przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania badań związanych z oceną wag użyteczności pacjentek z rakiem jajnika (por. rozdział 12.1.). W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 36 rekordów zawierających informacje na temat wag użyteczności związanych z rakiem jajnika (ogółem 24 badania).

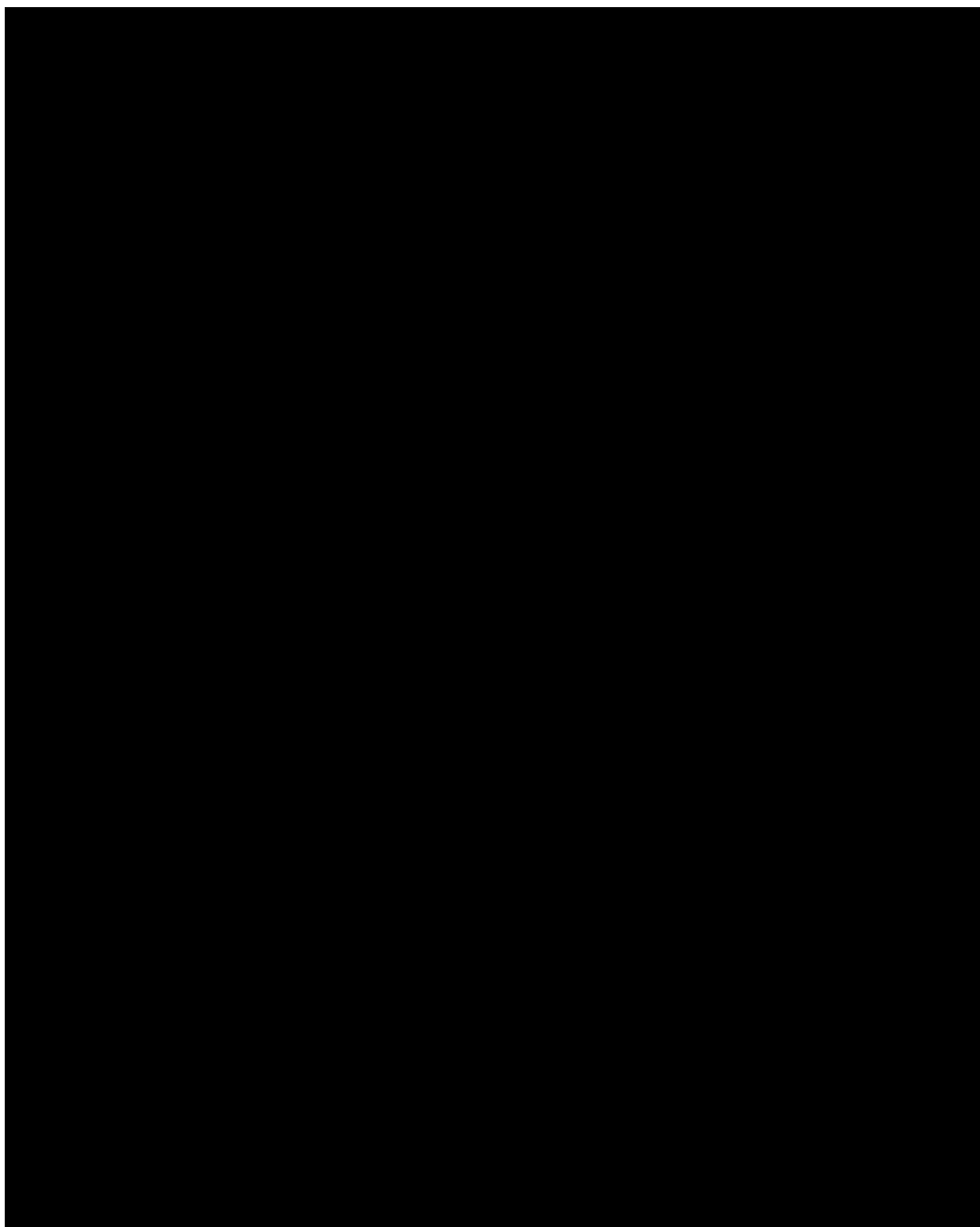
Nie odnaleziono badań pozwalających uzyskać wagi użyteczności stanów „PFS” i „Progresja” wśród chorych na nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika bez mutacji *BRCA*.

Tym samym, zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej dla stosowania niraparybu w leczeniu platynowrażliwego, nawrotowego raka jajnika niezależnie od obecności mutacji *BRCA* [78], w ramach analizy podstawowej, wagi użyteczności stanów „PFS” i „Progresja” określono na podstawie wyników badania NOVA (kwestionariusz EQ-5D). Wykorzystane w analizie dla niraparybu zestawy danych uwzględniały wyższe wagi użyteczności chorych z grupy niraparybu niż chorych z grupy placebo [78]. Niemniej jednak, z uwagi na wątpliwości analityków AOTMiT [78], w analizie podstawowej przyjęto taką samą wagę użyteczności stanów w grupie pacjentów leczonych olaparybem oraz w grupie pacjentów poddawanych obserwacji – wykorzystano [REDACTED]

Uwzględnione dane w zadowalającym stopniu odzwierciedlały inne, dostępne zestawy użyteczności. Wybrane wagi użyteczności, które mogą dotyczyć pacjentek z analizowanej populacji w analizowanym horyzoncie czasowym lub pacjentek przed wystąpieniem analizowanych stanów klinicznych przedstawiono poniżej (szczegółowe informacje w rozdziale 12.1.).

**Tabela 13. Zestawienie dostępnych wag użyteczności chorych z rakiem jajnika.**





Mając na uwadze wyniki analizy regresji danych jakości życia z badania Study-19, wskazujące na brak istotnych różnic w wysokości wag użyteczności pomiędzy pacjentami z mutacjami *BRCA* a pacjentami bez tych mutacji [94], [118], w analizie wrażliwości testowano uwzględnienie wag użyteczności określonych na podstawie wyników:

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platinowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



- badania pacjentów z mutacjami *BRCA* (SOLO-2, kwestionariusz EQ-5D);
- badania pacjentów z mutacją *BRCA* i pacjentów bez mutacji *BRCA* łącznie (Study-19, mapowanie do EQ-5D) oraz
- badania OVA-301 [100], [101], dotyczącego szerszej populacji pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika (nie tylko pacjenci kwalifikujący się do leczenia podtrzymującego inhibitorem PARP).

W ramach analizy uwzględniono dodatkowo wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji. Zakres wpływu (tj. redukcja wagi użyteczności) oraz okres manifestacji tego wpływu określono na podstawie założeń modelu oryginalnego wykorzystującego parametry stosowane w innych modelach ocenianych w warunkach brytyjskich [136], [137].

Wykorzystane informacje przedstawiono poniżej.

**Tabela 14. Parametry oceny wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia.**

### 3.5.6. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

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

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

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

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.



### 3.5.7. PODSUMOWANIE MODELOWANIA

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji Excel® dla Microsoft 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*; VBA). Model zawiera nowe funkcje tablic dynamicznych. Może nie działać poprawnie w programie Excel w wersji 15 i wcześniejszych (zalecana jest aktualna wersja programu Excel dla kompilacji Microsoft 365).

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

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

### 3.6. OCENA KOSZTÓW

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

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane), niraparybu lub przeprowadzania samej obserwacji wśród dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji w genach *BRCA*.

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

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano mierzalnych kosztów z perspektywy świadczeniobiorcy, co również odzwierciedlone jest w wynikach analiz dotyczących analogicznych problemów decyzyjnych [75], [76], [77], [78].

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

Analizę przeprowadzono

Koszt leków refundowanych określono na poziomie: średniego kosztu w 2022 roku (niraparyb) [82], [86], limitu finansowania z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (cyklofosfamid) oraz średniego kosztu jednostkowego we marcu 2023 roku [86].

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

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

W opracowaniu uwzględniono dwa algorytmy oceny kosztów:

- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania – algorytm wykorzystany przy ocenie większości kategorii kosztu;

- identyfikacja źródeł informacji raportujących sumaryczne koszty mogące zostać wykorzystane jako bezpośrednie dane wejściowe modelowania → identyfikacja roku analizy kosztów zidentyfikowanego źródła → korekta raportowanych kosztów z uwzględnieniem wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych, CPI (ang. *Consumer Price index*) – algorytm wykorzystany wyłącznie przy ocenie kosztów opieki końca życia.

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

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu, jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu dołączonym do niniejszego opracowania (arkusze „Unit costs”, „Drug costs\_nonBRCA”, „non-drug costs” i „PL\_costs”).

### **3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU**

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA* w Polsce.

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

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

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

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszach „Unit costs”, „Drug costs\_nonBRCA”, „non-drug costs” i „PL\_costs” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



**Tabela 15. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.**

Grupa	Kod produktu	Nazwa	Koszt, NFZ	Źródło
-	5.08.08.0000117	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej – olaparyb (1 rok terapii), niraparyb (1 rok terapii)	4 282,40 PLN	[72]
-	5.08.08.0000118	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej – 2 i kolejne lata terapii olaparybem lub niraparybem	2 748,40 PLN	[72]
-	5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 PLN	[71]
-	5.03.00.0000116	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	481,00 PLN	[64]
-	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00 PLN	[65]
-	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00 PLN	[65]
-	5.08.05.0000171	Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych*	557,00 PLN	[70]
-	5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00 PLN	[70]
S07	5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00 PLN	[66]
S06	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988,00 PLN	[66]
F46	5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	1 830,00 PLN	[66]
H86	5.51.01.0008086	Choroby tkanek miękkich	1 653,00 PLN	[66]
-	5.53.01.0005001	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	649,00 PLN	[67]

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

**Tabela 16. Uwzględnione koszty jednostkowe leków, w PLN.**

	Koszt, NFZ	Źródło	
Koszt 1 mg substancji czynnych:	Bewacyzumab	1,9729 PLN	[86]
	Karboplatyna	0,2058 PLN	[86]
	Gemcytabina	0,0454 PLN	[86]
	Doksorubicyna	0,6059 PLN	[86]
	Topotekan	60,6872 PLN	[86]
	Paklitaksel	0,3306 PLN	[86]
	Cyklofosfamid	0,0577 PLN	[37]
	Docetaksel	0,7941 PLN	[86]
	Cisplatyna	0,4800 PLN	[86]
	Niraparyb	2,5027 PLN	[82], [86]

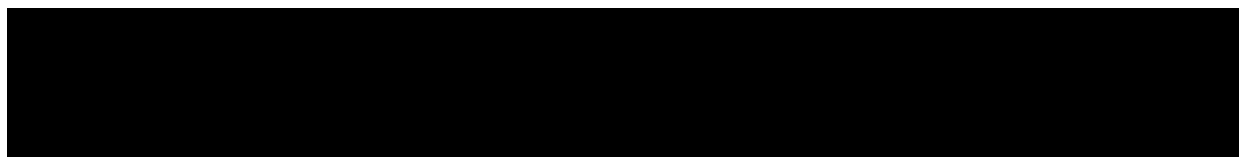
W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

---

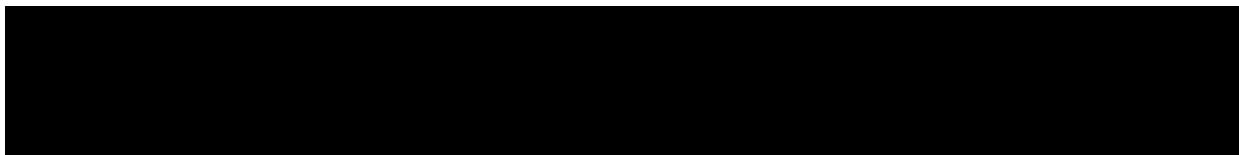
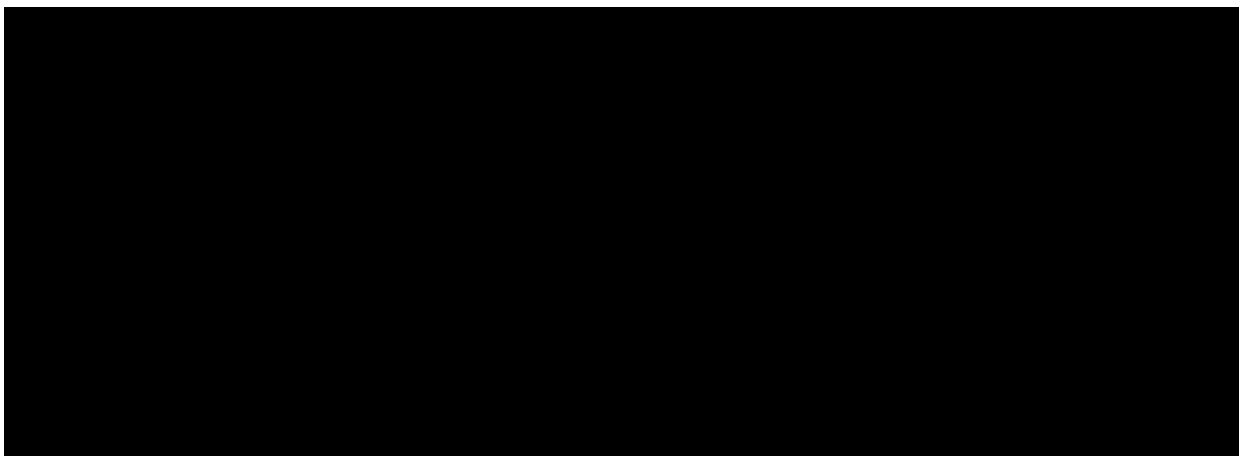
### **3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH LEKÓW**

#### **3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII**

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



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



#### **3.6.2.2. KOSZT KOMPparatorÓW**

Koszt niraparybu określono na podstawie informacji refundacyjnych tego leku z 2022 roku [82], [86]. W tym okresie niraparyb był finansowany w programie B.50., ale wśród pacjentów innych niż z analizowanej populacji [37]. Tym samym założono, że koszt niraparybu wśród pacjentów z nawrotowym,

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



platynowrażliwym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA* będzie na takim samym poziomie jak wśród pozostałych pacjentów włączanych do programu B.50.

Średni koszt 1 mg niraparybu wyniósł 2,5027 PLN, co daje około 21 022,56 PLN za opakowanie 84 tabletek po 100 mg tego leku (limit finansowania równy 33 263,42 PLN [37]; instrument podziału ryzyka zapewnia około 37% obniżenie kosztu leku dla płatnika publicznego).

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

### **3.6.2.3. KOSZT PODAWANIA I MONITOROWANIA LECZENIA**

Koszt podawania/wydawania leków w ramach programu B.50. określono z uwzględnieniem porady ambulatoryjnej w przypadku stosowania leku doustnego.

Mając na uwadze sposób podawania wnioskowanej technologii w opracowaniu przyjęto koszt wydawania pacjentom wnioskowanej technologii stosowanej w monoterapii na poziomie kosztu świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (5.08.07.0000004; 108,16 PLN) [71] realizowanego co miesiąc. Miesięczny koszt wydawania leku określono na poziomie 108,16 PLN.

Mając na uwadze podobny zakres świadczeń diagnostycznych w proponowanym programie lekowym dla wnioskowanej technologii oraz w aktualnie realizowanym programie lekowym dla olaparybu w opracowaniu założono, że aktualny roczny ryczałt za diagnostykę w programie B.50. [72] dotyczyć będzie również programu realizowanego dla wnioskowanej technologii wśród pacjentów bez mutacji *BRCA*. Wysokość tego ryczałtu przypisano wśród pacjentów w programie B.50. niezależnie od linii stosowanego leku (niraparyb lub olaparyb).

Roczny koszt diagnostyki w programie lekowym wynosił 4 282,40 PLN w pierwszym roku leczenia oraz 2 748,40 PLN w drugim roku leczenia [72].

Łączny, miesięczny koszt realizacji programu lekowego określono na poziomie: 465,03 PLN w pierwszym roku leczenia oraz 337,19 PLN w drugim roku leczenia.

### 3.6.3. KOSZT LECZENIA KOLEJNYCH LINII

W opracowaniu uwzględniono koszt kolejnych linii leczenia określony na podstawie 10 najczęściej stosowanych schematów leczenia w badaniu Study-19 (por. informacje w rozdziale 3.5.).

Koszt podawania leków określono na podstawie wyceny świadczeń: „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych” (5.08.05.0000171; 557,00 PLN [70]) dla pierwszego podania leku w cyklu oraz „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” (5.08.05.0000175; 390,00 PLN [70]) w przypadku kolejnych podań leku w cyklu.

Koszt leków refundowanych stosowanych w kolejnych liniach leczenia określono na poziomie limitu finansowania z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (tylko w przypadku cyklofosfamidu) lub średniego kosztu jednostkowego w marcu 2023 roku [86] (pozostałe leki).

Uwzględnione koszty jednostkowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 18. Koszt jednostkowy kolejnych linii leczenia**

		Koszt, NFZ	Źródło
<b>Koszt podawania leku</b>			
<b>1. podanie w cyklu leczenia</b>	5.08.05.0000171 hospitalizacja onkologiczna u dorosłych*	557,00 PLN	[70]
<b>Kolejne podania w cyklu leczenia</b>	5.08.05.0000175 hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00 PLN	[70]
<b>Koszt leków</b>			
<b>Koszt 1 mg</b>	Bewacyzumab	1,9729 PLN	[86]
	Karboplatyna	0,2058 PLN	[86]
	Gemcytabina	0,0454 PLN	[86]
	Doksorubicyna	0,6059 PLN	[86]
	Topotekan	60,6872 PLN	[86]
	Paklitaksel	0,3306 PLN	[86]
	Cyklofosfamid	0,0577 PLN	[37]
	Docetaksel	0,7941 PLN	[86]
	Cisplatyna	0,4800 PLN	[86]

Założenia dotyczące dawkowania poszczególnych interwencji przedstawiono poniżej.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



**Tabela 19. Schematy dawkowania kolejnych linii leczenia.**

	Dawka na cykl	Liczba cykli / miesięcy leczenia
<b>Bewacyzumab</b>	15 mg/kg m.c.	10
<b>Karboplatyna</b>	Na podstawie klirensu kreatyniny (wskaźnik filtracji kłębuszkowej+25), który zależy od wieku i masy ciała pacjenta. Oblicza się dawkę leczenia, aby uzyskać docelową AUC wynoszącą 4 mg / ml / min	6
<b>Cisplatyna</b>	75 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała	4
<b>Cyklofosfamid</b>	1200 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała	6
<b>Docetaksel</b>	75 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała	6
<b>Doksorubicyna</b>	40 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała	6
<b>Gemcytabina</b>	1000 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała	6
<b>Olaparyb</b>	Pominięto; wykorzystywany tylko w grupie kontrolnej (OS w grupie kontrolnej poddano korekcie niwelując wpływ zastosowania olaparybu na wyniki zdrowotne w grupie kontrolnej)	
<b>Paklitaksel</b>	175 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała	6
<b>Topotekan</b>	1,25 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała przez 5 dni	6

W pierwszej kolejności określono jednostkowy koszt każdej z uwzględnionych terapii (koszt leku i koszt podawania na cykl leczenia lub miesiąc). W następnej kolejności określono średni koszt całkowity każdego ze schematów postępowania, który został przemnożony przez średnią liczbę kolejnych linii leczenia w badaniu Study-19.

Koszt cyklu leczenia kolejnych linii oraz udział poszczególnych schematów kolejnych linii przedstawiono poniżej.

**Tabela 20. Wypadkowy średni koszt leczenia kolejnej linii.**

	Koszt leków na cykl	Koszt podawania na cykl	Liczba cykli
<b>Bewacyzumab</b>	5,22 PLN	557,00 PLN	10,00
<b>Karboplatyna</b>	0,19 PLN	557,00 PLN	6,00
<b>Cisplatyna</b>	0,63 PLN	557,00 PLN	4,00
<b>Cyklofosfamid</b>	0,12 PLN	557,00 PLN	6,00
<b>Docetaksel</b>	0,65 PLN	557,00 PLN	6,00
<b>Doksorubicyna</b>	0,21 PLN	557,00 PLN	6,00
<b>Gemcytabina</b>	0,08 PLN	557,00 PLN	6,00
<b>Olaparyb</b>	pominięto		
<b>Paklitaksel</b>	0,68 PLN	557,00 PLN	6,00
<b>Topotekan</b>	667,29 PLN	2 117,00 PLN	6,00
<b>Średni koszt leczenia kolejnej linii</b>			

\* dane z badania Study-19.



**Tabela 21. Sumaryczny, średni koszt kolejnych linii leczenia.**

Liczba kolejnych linii leczenia	
0	
1	
2	
3	
4	
5	
Średnia liczba kolejnych linii leczenia	
Średni koszt jednej linii leczenia	
Sumaryczny, średni koszt kolejnych linii leczenia	

### 3.6.4. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

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

Uwzględnione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.**

Zdarzenie	Koszt, NFZ	Uwzględnione świadczenie
<b>Niedokrwistość</b>	2 988,00 PLN	S06 [66], podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; <a href="http://jgp.uhc.com.pl/">http://jgp.uhc.com.pl/</a>
<b>Neutropenia</b>	417,00 PLN	S07 [66], podstawowe rozpoznanie ICD-10: D70; <a href="http://jgp.uhc.com.pl/">http://jgp.uhc.com.pl/</a>
<b>Ból brzucha</b>	1 830,00 PLN	F46 [66]
<b>Astenia</b>	1 653,00 PLN	H86 [66]

### 3.6.5. KOSZT STANDARDOWEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

W opracowaniu uwzględniono konsultacje lekarskie, badania podstawowe i badania obrazowe, jako składniki dodatkowej opieki medycznej nad pacjentkami z analizowanej populacji.

Z braku informacji na temat zużycia zasobów medycznych w praktyce klinicznej w Polsce w opracowaniu uwzględniono założenia dotyczące innych modeli dla pacjentów z rakiem jajnika.

Uwzględnione miesięczne częstotliwości badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



**Tabela 23. Miesięczna częstotliwość wykorzystania zasobów medycznych w ramach standardowej opieki.**

	TA 285 [138]	TA 284 [139]	Harmandayan 2011 [140]	Fisher 2013 [141]
<b>Stan „PFS”</b>				
<b>Konsultacje z lekarzem</b>	1,00	0,33	0,37	1,00
<b>Badania podstawowe (np. krwi)</b>	0,00	0,00	0,14	0,00
<b>Tomografia komputerowa</b>	0,50	0,00	0,04	0,50
<b>Stan „Progresja”</b>				
<b>Konsultacje z lekarzem</b>	0,33	1,00	-	-
<b>Badania podstawowe (np. krwi)</b>	0,00	0,00	-	-
<b>Tomografia komputerowa</b>	0,00	0,50	-	-

W analizie podstawowej uwzględniono dane z TA 285 [138].

Mając na uwadze obecność diagnostyki w ramach programu lekowego oraz dodatkowe wizyty w szpitalu w celu wydania pacjentom olaparybu, wśród pacjentów z grupy olaparybu w stanie „PFS” pominięto opiekę standardową.

Założono, że wizyty ambulatoryjne i badania podstawowe rozliczane będą w ramach grupy W11 (75 PLN) [65] a koszt badania obrazowego ustalono na poziomie kosztu świadczenia „TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym” (5.03.00.0000116; 481 PLN) [64].

W ramach analizy podstawowej określono, że miesięczny koszt opieki standardowej wynosił: 315,50 PLN (obserwacja) i 0 PLN (olaparyb) w stanie „PFS” oraz 25 PLN w stanie „Progresja”.

### **3.6.6. KOSZT OPIEKI KOŃCA ŻYCIA**

W opracowaniu uwzględniono również koszt opieki końca życia. Wysokość tego kosztu została określona na podstawie informacji prezentowanych w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla olaparybu pod postacią kapsułek, stosowanego w raku nawrotowym (u 14,67% pacjentek opieki w koszcie 3 360,27 PLN, dane z 2015 roku) [77] i wykorzystywanym również w analizie dla olaparybu pod postacią tabletek stosowanego w leczeniu raka nawrotowego z mutacją *BRCA* [76] oraz w analizie dla olaparybu pod postacią tabletek stosowanego w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka jajnika z HRD [75]. Zaktualizowany do 2021 roku koszt opieki końca życia wyniósł 3 732,06 PLN [75]. W niniejszym

opracowaniu uwzględniono zaktualizowany do roku 2022 (CPI, 2021 = 105,1% [88]) koszt opieki końca życia wynoszący 3 922,40 PLN.

### 3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (m.in. lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3] a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1] oraz komplementarne do tego scenariusza wartości stóp dyskontowych (+100% wartości z analizy podstawowej, tj. 7% i 10% dla odpowiednio stopy dyskontowanej dla efektów i stopy dyskontowej dla kosztów).

W przypadku horyzontu czasowego nie przekraczającego 1 roku (analiza minimalizacji kosztów vs niraparyb) pominięto dyskontowanie.

### 3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabelach poniżej.

**Tabela 24. Scenariusze analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności.**

Nr	Opis scenariusza	
<b>DSA 00</b>	Analiza podstawowa	
<b>DSA 01</b>	Stopy dyskontowe $\pm 100\%$	-100% (0%)
<b>DSA 02</b>		+100%
<b>DSA 03</b>	Horyzont czasowy analizy: 10 - 20 lat	10 lat
<b>DSA 04</b>		15 lat
<b>DSA 05</b>		20 lat
<b>DSA 06</b>	Opcjonalne definicje progresji	PFS (Inv)
<b>DSA 07</b>		PFS (BIRC)
<b>DSA 08</b>	Charakterystyki pacjentów: 95% CI	95% LCI
<b>DSA 09</b>		95% UCI
<b>DSA 10</b>	Opcjonalne metody korekty OS (najlepiej dopasowane rozkłady)	brak korekty

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



Nr	Opis scenariusza	
DSA 11		BCSE
DSA 12		RPSFT, z ponownym odcięciem
DSA 13		RPSFT, bez ponownego odcięcia
DSA 14	Opcjonalne rozkłady PFS	Exponential
DSA 15		Weibull
DSA 16		Generalised Gamma
DSA 17		Lognormal
DSA 18		Loglogistic
DSA 19		Gompertz
DSA 20		Exponential
DSA 21	Opcjonalne rozkłady OS - olaparyb	Weibull
DSA 22		Generalised Gamma
DSA 23		Lognormal
DSA 24		Loglogistic
DSA 25		Gompertz
DSA 26		Exponential
DSA 27	Opcjonalne rozkłady OS - obserwacja	Weibull
DSA 28		Generalised Gamma
DSA 29		Lognormal
DSA 30		Loglogistic
DSA 31		Gompertz
DSA 32	Ryzyko zdarzeń niepożądanych - olaparyb: 95% CI	95% LCI
DSA 33		95% UCI
DSA 34	Ryzyko zdarzeń niepożądanych - obserwacja: 95% CI	95% LCI
DSA 35		95% UCI
DSA 36	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych $\pm 100\%$	-100%
DSA 37		+100%
DSA 38	Koszt jednostkowy zasobów medycznych $\pm 100\%$	-100%
DSA 39		+100%
DSA 40	Koszt jednostkowy realizacji programu $\pm 100\%$	-100%
DSA 41		+100%
DSA 42	Koszt kolejnych linii leczenia $\pm 100\%$	-100%
DSA 43		+100%
DSA 44	Koszt olaparybu na podstawie TTD (takie same ryzyko dyskontynuacji przed jak i po progresji)	
DSA 45	Odsetek pominiętych podań olaparybu: 5% - 20%	5%
DSA 46		10%
DSA 47		20%
DSA 48	Opcjonalne źródła danych dotyczących opieki przed progresją	TA 285 [138]
DSA 49		TA 284 [139]
DSA 50		Harmandayan et al 2011 [140]
DSA 51		Fisher et al 2013 [141]
DSA 52	Opcjonalne źródła danych dotyczących opieki po progresji	TA 285 [138]

Nr	Opis scenariusza	
DSA 53		TA 284 [139]
DSA 54	Zasoby opieki standardowej $\pm 100\%$	-100%
DSA 55		+100%
DSA 56	Koszt opieki końca życia $\pm 100\%$	-100%
DSA 57		+100%
DSA 58	Wpływ zdarzeń niepożądanych na QALY $\pm 100\%$	-100%
DSA 59		+100%
DSA 60	RDI dla niraparybu: opcjonalne źródła danych (scenariusze analizy wrażliwości potwierdzające brak wpływu kosztu niraparybu na wyniki CUA)	RDI=100%
DSA 61		RDI: NORA (pop. chińska)
DSA 62		RDI: NOVA
DSA 63		RDI: badanie w USA [79]
DSA 64		RDI: badanie w USA [80]: początek
DSA 65		RDI: badanie w Japonii [81]
DSA 66		SOLO-2: EQ-5D-5L
DSA 67		SOLO-2: EQ-5D-3L (Crosswalk)
DSA 68	SOLO-2: regression EQ-5D-5L	
DSA 69	Opcjonalne zestawy wag użyteczności	OVA-301
DSA 70		NOVA [78]
DSA 71		NOVA (takie same): 0,77; 0,73
DSA 72		NOVA (takie same): 0,81; 0,71
DSA 73		Study-19 (BRCA+, surowe)
DSA 74		Study-19 (BRCA+, regresja)

Tabela 25. Scenariusze analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów.

Nr	Scenariusz
0	Analiza podstawowa
1	% leczonych zgodnie z modelem CUA
2	100% jest leczonych w całym horyzoncie czasowym
3	RDI niraparybu =100%
4	RDI niraparybu – badanie NORA (pop. chińska)
5	RDI niraparybu – badanie NOVA
6	RDI niraparybu – badanie w USA [79]
7	RDI niraparybu – badanie w USA [80]: początek
8	RDI niraparybu – badanie w Japonii [81]
9	Porównanie pośrednie vs NOVA: średnia
10	Porównanie pośrednie vs NOVA: 95% LCI
11	Porównanie pośrednie vs NOVA: 95% UCI
12	Porównanie pośrednie vs NOVA, NORA: średnia
13	Porównanie pośrednie vs NOVA, NORA: 95% LCI
14	Porównanie pośrednie vs NOVA, NORA: 95% UCI

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



Nr	Scenariusz
15	Horyzont czasowy = 1 miesiąc
16	Horyzont czasowy = 240 miesięcy
17	Stopa dyskontowa = 0%

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W przypadku parametrów, dla których nie było możliwe precyzyjne określenie zakresu zmienności oraz parametrów odpowiadających za aspekty jednoznacznie niepotwierdzone na podstawie dowodów naukowych o najwyższej wiarygodności w deterministycznej analizie wrażliwości, ustalono zakres zmienności na poziomie  $\pm 100\%$  wartości analizy podstawowej (tj. od 0 do dwukrotnej wartości przyjętej w analizie podstawowej).

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

W przypadku parametrów, dla których nie zidentyfikowano zakresu zmienności przyjęto SE na poziomie 25% wartości tego parametru (zakres zmienności ustalony na poziomie 95% CI wynoszący około  $\pm 50\%$  wartości podstawowej przy SE=25%).

### 3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ



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

Tabela 26. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło	
Horyzont czasowy	vs obserwacja: 20 lat vs niraparyb: 12 miesięcy	Wytyczne AOTMiT [1]	
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, od 1. miesiąca analizy kosztów-użyteczności Brak dyskontowania w analizie minimalizacji kosztów (horyzont czasowy <12 miesiąca)		
Próg opłacalności	175 926 PLN za dodatkowy QALY		
Perspektywa ekonomiczna	Płatnik publiczny = płatnik publiczny i świadczeniobiorca		
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności vs obserwacja Analiza minimalizacji kosztów vs niraparyb	Study-19 [56], [142], analiza kliniczna [41]	
Różnice między wnioskowaną technologią a komparatorami	vs obserwacja: tak w zakresie PFS (w ocenie badacza), OS, schematów kolejnych linii leczenia, ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3+ pojawiających się z częstotliwością co najmniej 3% w grupie; vs niraparyb: brak w zakresie skuteczności klinicznej i dawkowania, uwzględniono potencjalne różnice w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych		
Modelowanie	vs obserwacja: tak; 3-stanowy model partycjonowanego przeżycia ze stanami „PFS”, „Progresja” i „Zgon”; vs niraparyb: nie, uwzględniono wyłącznie odsetek pacjentów kontynuujących leczenie z modelu analizy kosztów-użyteczności	Study-19 [56], [142], analiza kliniczna [41], Wytyczne AOTMiT [1], program B.50., założenia	
Dawkowanie porównywanych leków	Olaparyb: 4 tabl. (150 lub 100 mg) na dobę; brak pominięcia dawek, brak redukcji liczby tabletek na dobę; do momentu progresji, zgonu przed progresją lub zakończenia horyzontu czasowego (na podstawie PFS). Niraparyb: 300 mg/d, brak redukcji dawki i pominięcia dawek; do momentu progresji, zgonu przed progresją lub zakończenia horyzontu czasowego (na podstawie PFS).		
Wejściowa charakterystyka pacjentów	Populacja docelowa: dorośli pacjenci bez mutacji w genach <i>BRCA</i> z płatynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny.	Study-19 [56], [142]	
	Pacjenci z badania Study-19 bez mutacji <i>BRCA</i> :		
			Wartość
	Średni wiek, lata		
Średnia masa ciała, kg			
Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR)			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="394 339 1263 371"><b>Powierzchnia ciała, m<sup>2</sup></b></td> <td data-bbox="1270 339 1821 371">1,8</td> </tr> </table> <p>Charakterystyki populacji wpływały wyłącznie na dawkowanie leków kolejnych linii leczenia</p>	<b>Powierzchnia ciała, m<sup>2</sup></b>	1,8	
<b>Powierzchnia ciała, m<sup>2</sup></b>	1,8			
<b>Założenia PFS</b>	<p>Ekstrapolacja PFS pacjentów bez <i>BRCA</i> z badania Study-19 przy uwzględnieniu najlepiej dopasowanych parametrycznych modeli przeżycia (osobne modele dla poszczególnych grup):</p> 	<p>Study-19 [56], [142]</p>		
<b>Założenia OS</b>	<p>Ekstrapolacja OS pacjentów bez <i>BRCA</i> z badania Study-19 przy uwzględnieniu najlepiej dopasowanych parametrycznych modeli przeżycia do danych z</p> 	<p>Study-19 [56], [142]</p>		
<b>Kolejne linie leczenia</b>	<p>Tak, przy porównaniu z obserwacją – 10 najczęstszych leków (pominięto olaparyb w grupie kontrolnej) stosowanych po progresji w badaniu Study-19, zgodnie z odsetkiem ich wykorzystania w poszczególnych grupach oraz średnią liczbą kolejnych linii leczenia w poszczególnych grupach badania Study-19.</p>	<p>Study-19 [56], [142]</p>		





Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło	
<b>Miesięczny koszt opieki standardowej</b>	Obejmuje: konsultacje z lekarzem, badania podstawowe i badania obrazowe (tomografia komputerowa). Stan „PFS”: 315,50 PLN (obserwacja), 0 PLN (olaparyb z uwagi na diagnostykę i wizyty w programie lekowym). Stan „Progresja”: 25 PLN.		[64], [65], [138]	
<b>Koszt leczenia zdarzeń nie pożądanых</b>	<b>Zdarzenie</b>		[66], <a href="http://jgp.uhc.com.pl/">http://jgp.uhc.com.pl/</a>	
	<b>Koszt, NFZ</b>			
	2 988,00 PLN			
	417,00 PLN			
	1 830,00 PLN			
1 653,00 PLN				
<b>Koszt kolejnych linii leczenia</b>	Koszty jednostkowe			
			<b>Koszt, NFZ</b>	
			<b>Źródło</b>	
	<b>Koszt podawania leku</b>			
	<b>1. podanie w cyklu leczenia</b>	5.08.05.0000171 hospitalizacja onkologiczna u dorosłych*	557,00 PLN	[70]
	<b>Kolejne podania w cyklu leczenia</b>	5.08.05.0000175 hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00 PLN	[70]
	<b>Koszt leków</b>			
	<b>Koszt 1 mg</b>	Bewacyzumab	1,9729 PLN	[86]
		Karboplatyna	0,2058 PLN	[86]
		Gemcytabina	0,0454 PLN	[86]
		Doksorubicyna	0,6059 PLN	[86]
		Topotekan	60,6872 PLN	[86]
Paklitaksel		0,3306 PLN	[86]	
Cyklofosfamid		0,0577 PLN	[37]	
Docetaksel		0,7941 PLN	[86]	
Cisplatyna		0,4800 PLN	[86]	

Parametr / założenie	Wartość parametru			Źródło
	Dawkowanie:			
		<b>Dawka na cykl</b>	<b>Liczba cykli / miesięcy leczenia</b>	
	<b>Bewacyzumab</b>	15 mg/kg m.c.	10	
	<b>Karboplatyna</b>	Na podstawie klirensu kreatyniny (wskaźnik filtracji kłębuszkowej+25), który zależy od wieku i masy ciała pacjenta. Oblicza się dawkę leczenia, aby uzyskać docelową AUC wynoszącą 4 mg / ml / min	6	
	<b>Cisplatyna</b>	75 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała	4	
	<b>Cyklofosfamid</b>	1200 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała	6	
	<b>Docetaksel</b>	75 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała	6	
	<b>Doksorubicyna</b>	40 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała	6	
	<b>Gemcytabina</b>	1000 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała	6	
	<b>Olaparyb</b>	Pominięto; wykorzystywany tylko w grupie kontrolnej (OS w grupie kontrolnej poddano korekcie niwelując wpływ zastosowania olaparybu na wyniki zdrowotne w grupie kontrolnej)		
	<b>Paklitaksel</b>	175 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała	6	
	<b>Topotekan</b>	1,25 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała przez 5 dni	6	
	Odsetek wykorzystania i średni koszt linii leczenia			
		<b>Koszt leków na cykl</b>	<b>Koszt podawania na cykl</b>	<b>Liczba cykli</b>
	<b>Bewacyzumab</b>	5,22 PLN	557,00 PLN	10,00
	<b>Karboplatyna</b>	0,19 PLN	557,00 PLN	6,00
	<b>Cisplatyna</b>	0,63 PLN	557,00 PLN	4,00
	<b>Cyklofosfamid</b>	0,12 PLN	557,00 PLN	6,00
	<b>Docetaksel</b>	0,65 PLN	557,00 PLN	6,00
	<b>Doksorubicyna</b>	0,21 PLN	557,00 PLN	6,00
	<b>Gemcytabina</b>	0,08 PLN	557,00 PLN	6,00
	<b>Olaparyb</b>	pominięto		

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



Parametr / założenie	Wartość parametru				Źródło	
	<b>Paklitaxel</b>	0,68 PLN	557,00 PLN	6,00		
	<b>Topotekan</b>	667,29 PLN	2 117,00 PLN	6,00		
	<b>Średni koszt leczenia kolejnej linii</b>					
	Liczba kolejnych linii i wypadkowy koszt na pacjenta z progresją:					
	<b>Liczba kolejnych linii leczenia</b>					
	0					
	1					
	2					
	3					
	4					
5						
<b>Średnia liczba kolejnych linii leczenia</b>						
<b>Średni koszt jednej linii leczenia</b>						
<b>Sumaryczny, średni koszt kolejnych linii leczenia</b>						
<b>Koszt opieki końca życia</b>	3 922,40 PLN u 14,67%				[75], [88]	

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

## 4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

### 4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Wyniki przeprowadzonego modelowania wykazały, że stosowanie wnioskowanej technologii spowoduje przedłużenie życia bez progresji raka średnio o [REDACTED] a odsetek żyjących pacjentów po 96 miesiącach wzrośnie niemal 4-krotnie względem obserwacji [REDACTED]. Wspomniane efekty przełożą się na przedłużenie dalszego życia pacjentów z analizowanej populacji średnio o 15,9 miesiąca (wartość niezdyskontowana).

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy podstawowej przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej dla porównania z obserwacją: zestawienie kosztów konsekwencji oraz analiza inkrementalna.**

	Olaparyb	Obserwacja	Zmiana inkrementalna
<b>Zdyskontowane wyniki zdrowotne</b>			
Lata życia bez progresji nowotworu	0,74	0,48	0,27
Lata życia	3,63	2,70	0,92
Lata życia skorygowane o jakość, QALY	2,65	1,97	<b>0,68</b>
<b>Zdyskontowane koszty</b>			
<b>Kosztowa użyteczność</b>			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



[Redacted]

[Redacted]

W ramach analizy kosztów-użyteczności ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA* w horyzoncie trwania życia jest (wartości zdyskontowane):

- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia względem obserwacji o 0,92 roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem obserwacji o 0,68 roku;

[Redacted]

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności określono na poziomie:

[Redacted]

W analizie minimalizacji kosztów wykazano, że stosowanie olaparybu we wnioskowanym wskazaniu w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym jest:

- związane z takimi efektami klinicznymi jak stosowanie niraparybu;

[Redacted]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



## **4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

### **4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

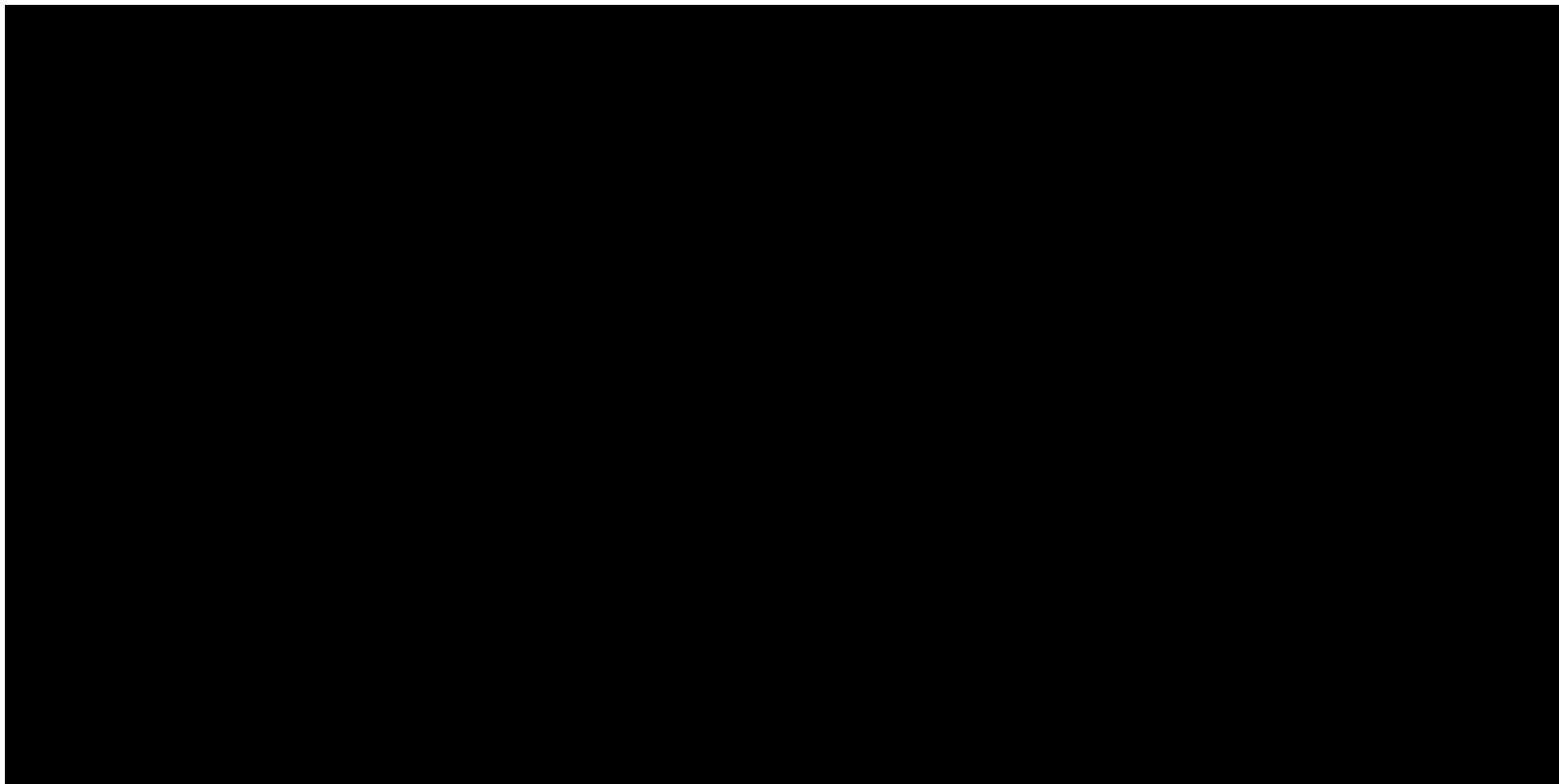
Wyniki analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „SA\_CUA” i „SA\_CUA\_plot” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego opracowania.

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

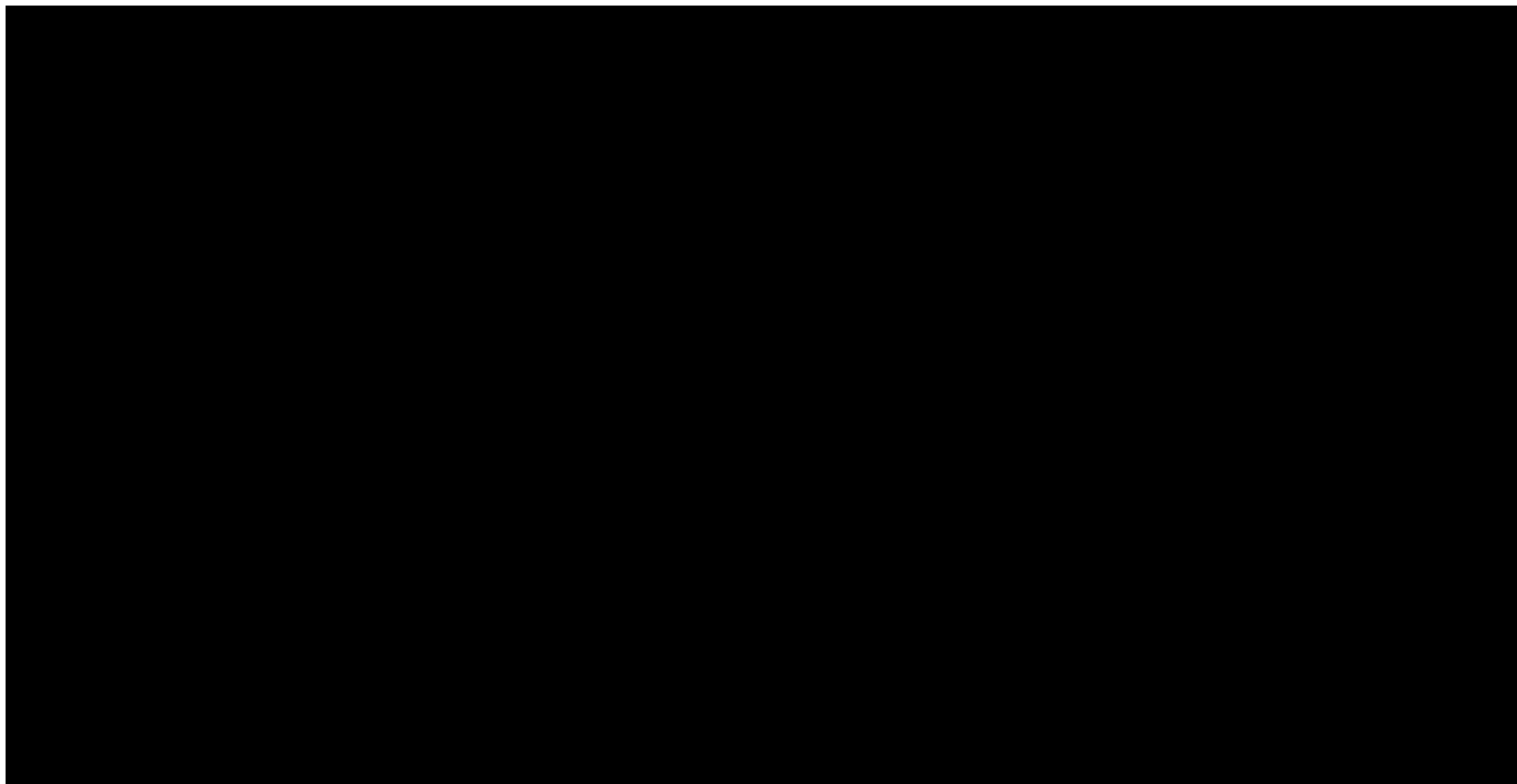
Przerywaną linią oznaczono próg opłacalności na poziomie 175 926 PLN za dodatkowy QALY.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.

---







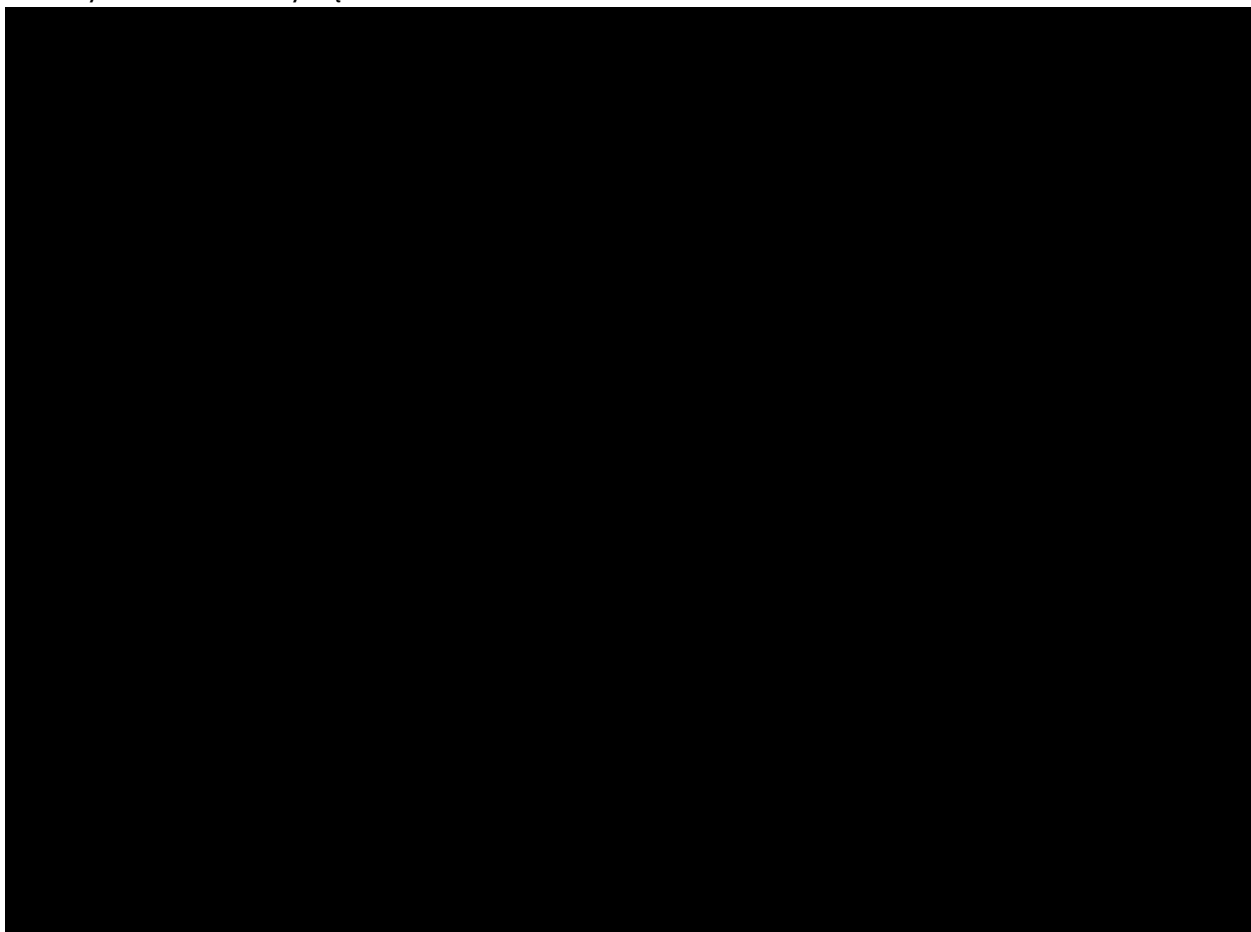
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Zmianę wniosków z analizy podstawowej zaobserwowano wyłącznie w przypadku realizacji jednego z 74 scenariuszy analizy wrażliwości. [REDACTED]

Ustalono, że największy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności miały scenariusze dotyczące:



Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że w analizie wrażliwości wykazano wysoką stabilność wniosków dotyczących obecności dodatkowego efektu klinicznego olaparybu pod postacią przeżycia całkowitego w przypadku pominięcia korekty *cross-over* oraz uwzględniania opcjonalnych metod tej korekty. Uwzględnienie opcjonalnych scenariuszy dotyczących korekty *cross-over* wiązało się ze zmianą ICUR w zakresie od [REDACTED] wartości tego wskaźnika z analizy podstawowej. Co więcej, obecność

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2*. Analiza ekonomiczna.



istotnego klinicznie dodatkowego efektu olaparybu pod postacią przedłużenia przeżycia całkowitego potwierdzają:

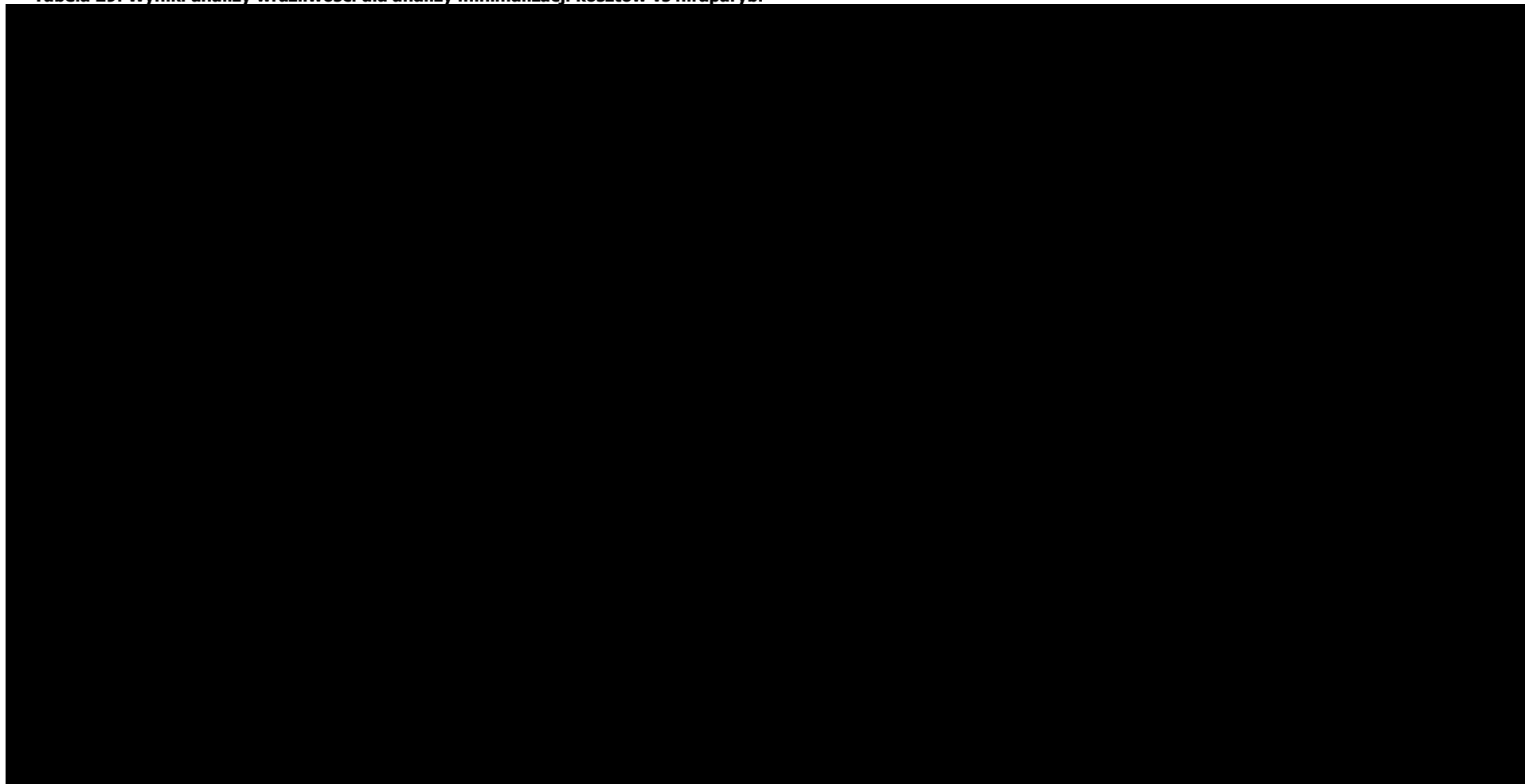
- wyniki badania Study-19 w zakresie OS i innych punktów końcowych „przenoszących” dodatkowy efekt PFS na kolejne etapy postępu choroby nowotworowej (czas do pierwszej kolejnej terapii, czas do drugiej kolejnej terapii) [142];
- wyniki badania SOLO-2 wśród pacjentów z nawrotowym rakiem i mutacją *BRCA* (OS, czas do pierwszej kolejnej terapii, czas do drugiej kolejnej terapii) [143];
- wyniki badania SOLO-1 wśród pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem i mutacją *BRCA* (OS, czas do pierwszej kolejnej terapii, czas do drugiej kolejnej terapii) [146];
- wyniki badania PAOLA wśród pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem i zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (czas do drugiej progresji choroby) [147].

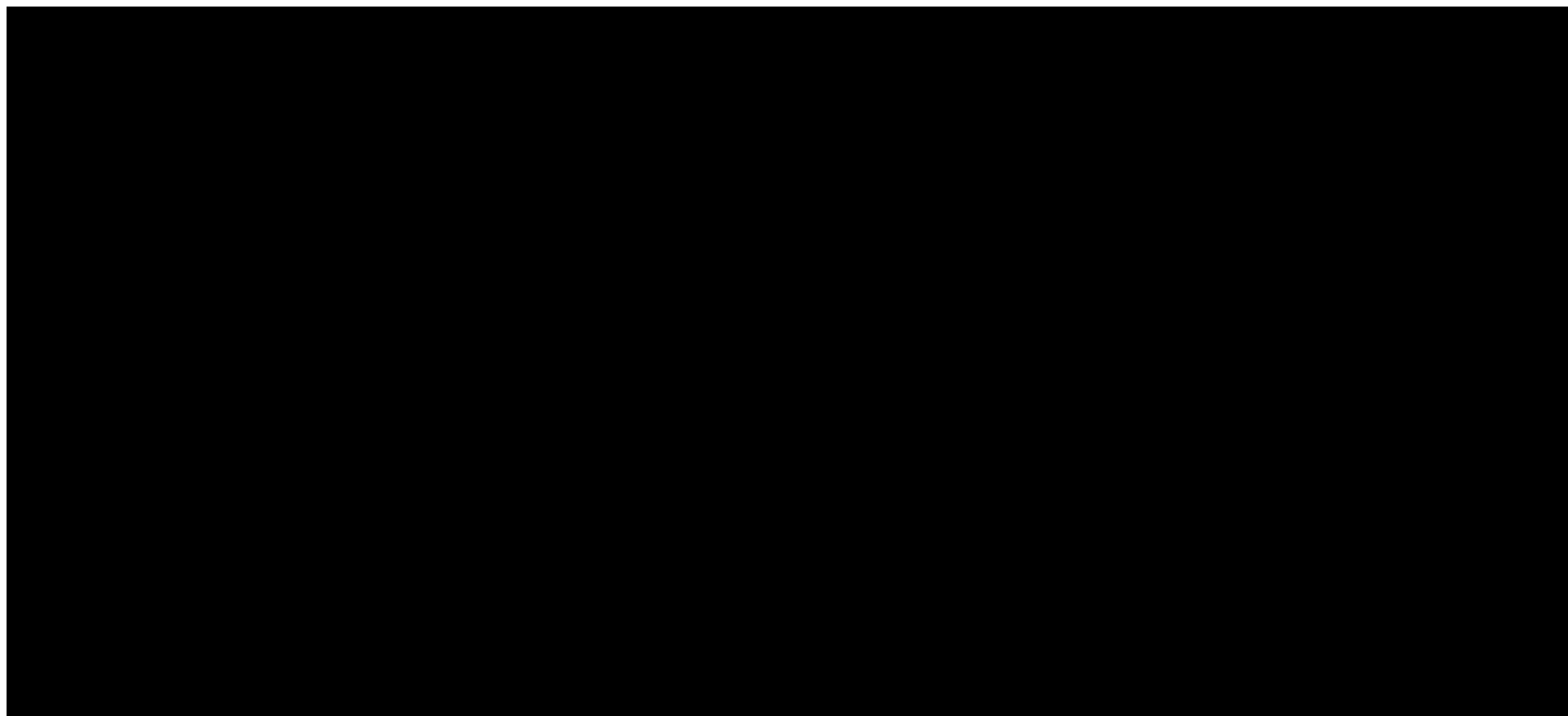
Wyniki analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów przedstawiono poniżej i w arkuszu „CMA results” modelu.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.



**Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów vs niraparyb.**

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



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.

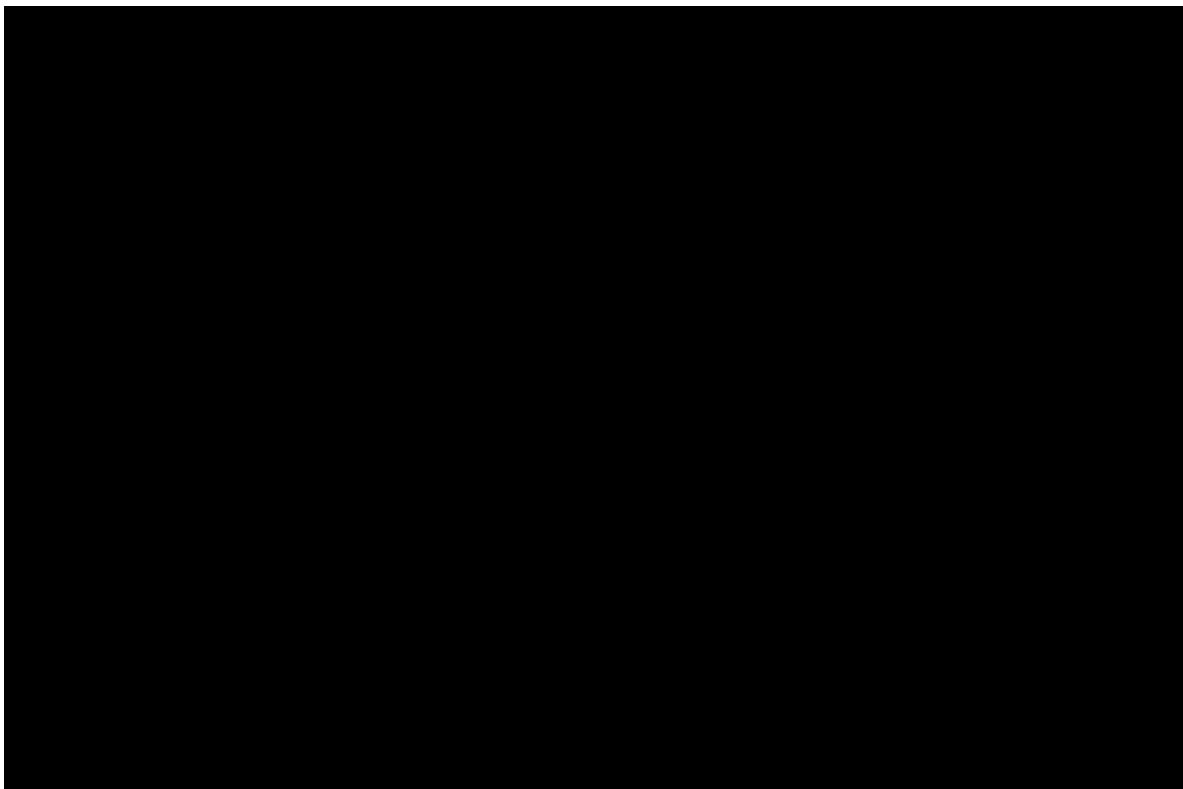
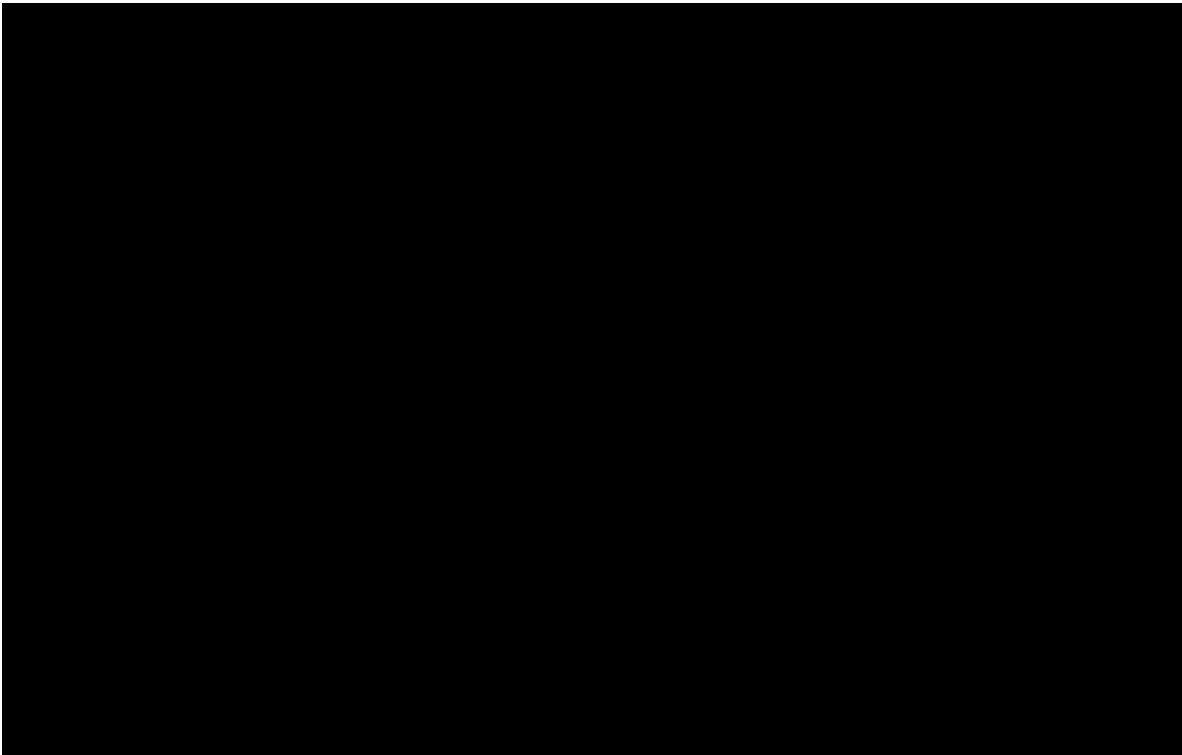


W przypadku analizy minimalizacji zmianę wniosków względem analizy podstawowej zaobserwowano wyłącznie w przypadku realizacji 4 z 5 scenariuszy uwzględniających [REDACTED]. Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, iż wyniki przeprowadzonego na etapie analizy klinicznej porównania pośredniego wskazały na brak istotnych różnic w ryzyku konieczności redukcji dawki tych leków oraz konieczności przerwania leczenia tymi lekami z przyczyny wystąpienia zdarzeń niepożądanych [41]. Co więcej, nie są dostępne wiarygodne informacje na temat średniej docelowej dawki niraparybu w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej. W analizie uwzględniono dostępne informacje z badania NORA (pop. chińska), badania NOVA, badania z USA [79], badania z USA [80] (dane z początkowej fazy leczenia) oraz badania z Japonii [81]. Na podstawie tych danych określono średnią względną intensywność dawki niraparybu. Na uwagę zasługuje fakt, iż dostępne dane z wysokim prawdopodobieństwem zaniżają dawkę niraparybu ze względu na swoje ograniczenia (w szczególności założenie o takim samym okresie stosowania każdej dawki w badaniach czy uwzględnieniu wyłącznie dawki docelowej z badania, bez okresu leczenia w wyższej dawce).

Dodatkowo, stosunkowo silny wpływ na wyniki inkrementalne analizy minimalizacji kosztów zaobserwowano w przypadku scenariusza [REDACTED] oraz scenariusza zakładającego [REDACTED].

#### **4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

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



Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.



**Tabela 30. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.**

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

## **5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY**

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia związane z dostępnością dowodów naukowych potwierdzających dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA* [41].



---

Uwzględniono dane pacjentów bez mutacji w genie *BRC A* pochodzące z badania II fazy dla olaparybu pod postacią kapsułek. Niemniej jednak analizy uprzednio przedkładane AOTMiT [76] potwierdziły brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania olaparybu podawanego pod postacią tabletek powlekanych oraz olaparybu pod postacią kapsułek. Co więcej, dostępne dowody naukowe dotyczące stosowania olaparybu pod postacią tabletek powlekanych w leczeniu różnych grup chorych z rakiem jajnika [143]-[147] potwierdzają wszystkie uwzględnione w opracowaniu dodatkowe efekty wnioskowanej technologii (badania SOLO-1, SOLO-2, PAOLA-1). Dodatkowo, brakuje badań bezpośrednio porównujących olaparyb z niraparybem, które mogłyby jednoznacznie potwierdzić przewagę kliniczną olaparybu lub jej brak [41].

Do ograniczeń należy również zakwalifikować brak badań oceniających zużycie zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w Polsce. W analizach wykorzystano dane brytyjskie do oceny zasobów medycznych wchodzących w skład standardowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji. Niemniej jednak, wyniki analizy wrażliwości potwierdzały brak istotnego wpływu tych danych na wnioski

## **6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA**

### **6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA**

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

Procedurę technicznej weryfikacji modelu ekonomicznego przeprowadzono zgodnie z wytycznymi TECH-VER [18].

### **6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ**

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 5 doniesień dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego [130], [131], [132], [133], [134].

W ramach badań [130] oraz [132] przeprowadzono modelowanie efektów klinicznych pod postacią lat życia bez progresji (lata PFS). Wyniki obydwu analiz [130], [132] wskazywały, że stosowanie olaparybu wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA* jest związane z dłuższym życiem wolnym od progresji względem placebo oraz nieznacznie krótszym życiem wolnym od progresji względem niraparybu. Olaparyb był droższy od placebo oraz tańszy od niraparybu.

W ramach analizy [131] wykazano, że stosowanie olaparybu u wszystkich pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika (z lub bez mutacji *BRCA*) wiąże się z dodatkowymi efektami klinicznymi (dodatkowe 0,66 QALY) oraz wyższymi kosztami. Zdaniem autorów badania [131] stosowanie olaparybu nie było opłacalne w warunkach singapurskich z ICUR na poziomie 101 tys. USD i prognozy opłacalności wynoszącym około 70 tys. USD.

Modelowanie przeprowadzone w badaniu [133] wykazało, że stosowanie olaparybu wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA* jest związane z: wyższym kosztem względem niraparybu i obserwacji, większą liczbą QALY względem obserwacji (o 0,525) oraz niższą liczbą QALY (o aż 1,623) względem niraparybu. Niemniej jednak, na uwagę zasługuje fakt, że analiza [133] uwzględniała znacznie niższe wagi użyteczności w grupach olaparybu i obserwacji niż w grupie niraparybu. Co więcej, różnice te przyjęto również po zakończeniu stosowania porównywanych interwencji.

W analizie ekonomicznej przedkładanej irlandzkiej agencji HTA [134] wykazano, że stosowanie olaparybu wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA* jest związane z: wyższym kosztem względem niraparybu i obserwacji oraz większą liczbą QALY względem obserwacji (o 0,76) i względem niraparybu (o 0,63-0,65).

Podsumowując, wszystkie przedstawione powyżej analogiczne porównania ekonomiczne olaparybu i obserwacji były [REDACTED] W przypadku porównania olaparybu z niraparybem zaobserwowano sprzeczne wnioski dotyczące porównania kosztów i efektów tych leków. Wydaje się prawdopodobne, że te sprzeczne wnioski wynikają z uwzględnienia różnic w skuteczności klinicznej tych leków przy braku jednoznacznych informacji potwierdzających ten aspekt.

W ramach niniejszej analizy przyjęto taką samą skuteczność kliniczną obydwu inhibitorów PARP.

### **6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA**

Nie zidentyfikowano informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich. Niemniej jednak, poszczególne aspekty modelowania zostały zweryfikowane z uwzględnieniem danych zewnętrznych (por. rozdział 3.5.).

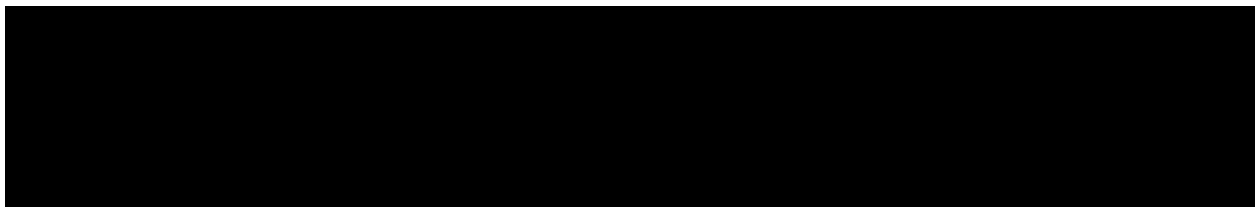
## **7. DYSKUSJA**

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA*.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.



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



Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika w wyniku leczenia wnioskowaną technologią [41].

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni wyższą dostępność olaparybu wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tych chorych.

## **8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE**

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA*, jest związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności niewiele powyżej progu opłacalności. Niemniej jednak wykazano, że stosowanie olaparybu może wiązać się z [REDACTED] kosztami niż stosowanie innego inhibitora PARP – niraparybu.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez mutacji *BRCA* w wyniku zastosowania leczenia podtrzymującego olaparybem i innymi inhibitorami PARP [41]. Wyniki modelowania świadczą o tym, że stosowanie wnioskowanej technologii w ww. wskazaniu spowoduje przedłużenie życia bez progresji średnio o [REDACTED]



## 9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://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-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Büyükkaramikli NC, Rutten-van Mólken MPMH, Severens JL, Al M. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. Pharmacoeconomics. 2019 Nov;37(11):1391-1408. doi: 10.1007/s40273-019-00844-y. PMID: 31705406; PMCID: PMC6860463.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.

- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://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](http://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 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2023 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: grudzień 2022).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: grudzień 2022).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, grudzień 2022 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. 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](http://www.nfz.gov.pl).
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; [www.nfz.gov.pl](http://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](http://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](http://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/djimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: grudzień 2022).
- [55] KRN. [http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela\\_rok](http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok)
- [56] Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer*. 2018;119(9):1075-1085. doi:10.1038/s41416-018-0271-y
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf)
- [58] Mirza MR, Benigno B, Dørum A i wsp. Long-term safety in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo: Results from the phase III ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecol Oncol*. 2020;159(2):442-448
- [59] Berek JS, Matulonis UA, Peen U, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib [published correction appears in *Ann Oncol*. 2019 May 1;30(5):859]. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1784-1792. doi:10.1093/annonc/mdy181
- [60] Wu XH, Zhu JQ, Yin RT, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial☆. *Ann Oncol*. 2021;32(4):512-521. doi:10.1016/j.annonc.2020.12.018
- [61] Liu Z, Wu X, Zhu J i wsp. Dose modification for chinese patients on niraparib maintenance treatment for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A post hoc analysis. *International Journal of Gynecological Cancer* 2021 31:SUPPL 1 (A193-A194)
- [62] Pagkali A, Mamais I, Michalinos A, Agouridis AP. Safety Profile of Niraparib as Maintenance Therapy for Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Oncol*. 2022;29(1):321-336. Published 2022 Jan 12. doi:10.3390/curroncol29010029
- [63] Zarządzenie nr 50/2022/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 kwietnia 2022 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [64] Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://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](http://www.nfz.gov.pl)
- [66] Katalog grup (1a). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://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](http://www.nfz.gov.pl)
- [68] Katalog świadczeń odrębnych (1b). Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://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](http://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](http://www.nfz.gov.pl)
- [71] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 119/2022/DGL Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 119/2022/DGL Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [73] Katalog Katalog produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAIiT (1ts). Załącznik nr ts do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [74] Porcel JM, Murata P, Porcel L, Bielsa S, Pardina M, Salud A. Prevalence, clinical characteristics, and outcome of pleural effusions in ovarian cancer. *Pleura Peritoneum*. 2021 Mar 24;6(2):75-81. doi: 10.1515/pp-2020-0152. PMID: 34179341; PMCID: PMC8216844
- [75] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 17/2022 (olaparyb w nowo zdiagnozowanym raku, HRD+: badanie PAOLA). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7670-17-2022-zlc>
- [76] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 48/2020 (olaparyb w nowo zdiagnozowanym raku, BRCA+: badanie SOLO-1; olaparyb w nawrotowym raku, BRCA+: badanie SOLO-2). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6616-48-2020-zlc>
- [77] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 2/2016 (olaparyb w nawrotowym raku, BRCA+: Study-19 i badanie SOLO-2). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4346-002-2016-zlc>
- [78] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 278/2020 (niraparyb we wnioskowanym wskazaniu). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7100-278-2020-zlc>
- [79] Lee CS, Hernandez J, Liang C, et al. A Real World Perspective of PARP Inhibitor Use in Gynecological Cancer Patients [published online ahead of print, 2022 Apr 19]. *J Pharm Pract*. 2022;8971900221088793. doi:10.1177/08971900221088793



- [80] Arend RC, O'Malley DM, Banerjee S, McLaurin K, Davidson R, Long GH. Utilization of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer: A Retrospective Cohort Study of US Healthcare Claims Data. *Adv Ther.* 2022;39(1):328-345. doi:10.1007/s12325-021-01959-5
- [81] Takehara K, Matsumoto T, Hamanishi J, et al. Phase 2 single-arm study on the safety of maintenance niraparib in Japanese patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2021;32(2):e21. doi:10.3802/jgo.2021.32.e21
- [82] Uchwała Nr 8/2023/IV z dnia 20-03-2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa-uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>.
- [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](http://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](http://www.nfz.gov.pl)
- [86] Komunikat DGL z dnia 30-05-2023. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2023 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [87] Raport refundacyjny za 2022 rok z dnia 05-06-2023. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8408.html>
- [88] Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/>
- [89] Masento N, Salih F. Niraparib for ovarian cancer: A Single Technology Appraisal. *BMJ Technology Assessment Group*, 2017. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/1611211/#/>.
- [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](http://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](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf).
- [94] Tappenden P, Harman S, Ren K, Thokala P, Wong R, Mukuria C, Green C, Pledge S, Tidy J. Olaparib for maintenance treatment of BRCA 1 or 2 mutated, relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer in people whose relapsed disease has responded to platinum-based chemotherapy: A Single Technology Appraisal. *School of Health and Related Research (SchHARR)*, 2015. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/145701/#/>
- [95] CADTH. October 2019. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10174OlaparibOC\\_inEGR\\_NOREDACT-ABBREV\\_Post\\_03Oct2019\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10174OlaparibOC_inEGR_NOREDACT-ABBREV_Post_03Oct2019_final.pdf)
- [96] Calhoun EA, Fishman DA, Lurain JR, Welshman EE, Bennett CL. A comparison of ovarian cancer treatments: analysis of utility assessments of ovarian cancer patients, at-risk population, general population, and physicians. *Gynecol Oncol.* 2004 Apr;93(1):164-9.
- [97] Cohn DE, Barnett JC, Wenzel L, Monk BJ, Burger RA, Straughn JM Jr, Myers ER, Havrilesky LJ. A cost-utility analysis of NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Protocol 218: incorporating prospectively collected quality-of-life scores in an economic model of treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Feb;136(2):293-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.10.020.
- [98] Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, Colombo N, Weberpals JI, Clamp AR, Scambia G, Leary A, Holloway RW, Gancedo MA, Fong PC, Goh JC, O'Malley DM, Armstrong DK, Banerjee S, García-Donas J, Swisher EM, Cella D, Meunier J, Goble S, Cameron T, Maloney L, Mörk AC, Bedel J, Ledermann JA, Coleman RL. Patient-Centered Outcomes in ARIEL3, a Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Rucaparib Maintenance Treatment in Patients With Recurrent Ovarian Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020 Oct 20;38(30):3494-3505. doi: 10.1200/JCO.19.03107. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32840418; PMCID: PMC7571791.

- [99] Naik H, Howell D, Su S, Qiu X, Brown MC, Vennettilli A, Irwin M, Pat V, Solomon H, Wang T, Hon H, Eng L, Mahler M, Thai H, Ho V, Xu W, Seung SJ, Mittmann N, Liu G. EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. *Patient*. 2017 Feb;10(1):105-115. doi: 10.1007/s40271-016-0190-z.
- [100] Krasner CN, Poveda A, Herzog TJ, Vermorken JB, Kaye SB, et al. Patient-reported outcomes in relapsed ovarian cancer: results from a randomized Phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD alone. *Gynecol Oncol*. 2012;127(1): 161-67.
- [101] Papaioannou D, Rafia R, Stevens J W, Stevenson M, Evans P. Trabectedin for the treatment of relapsed ovarian cancer: A Single Technology Appraisal. SchHARR, The University of Sheffield, 2010. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/0821201/#/>
- [102] Cooper K, Pickett K, Frampton GK, Copley V, Bryant J. Bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel for the first-line treatment of ovarian cancer. A Single Technology Appraisal. SHTAC. 2012. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/108401/#/>
- [103] 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](http://www.nfz.gov.pl)
- [104] 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](http://www.nfz.gov.pl)
- [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](http://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](http://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](http://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](http://www.nfz.gov.pl)
- [110] Duong M, Wright E, Yin L, Martin-Nunez I, Ghatage P, Fung-Kee-Fung M. The cost-effectiveness of bevacizumab for the treatment of advanced ovarian cancer in Canada. *Curr Oncol*. 2016 Oct;23(5):e461-e467.
- [111] Friedlander M, Rau J, Lee CK, Meier W, Lesoin A, Kim JW, Poveda A, Buck M, Scambia G, Shimada M, Hilpert F, King MT, Debruyne P, Bologna A, Malander S, Monk BJ, Petru E, Calvert P, Herzog TJ, Barrett C, du Bois A. Quality of life in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC) randomized to maintenance pazopanib or placebo after first-line chemotherapy in the AGO-OVAR 16 trial. Measuring what matters-patient-centered end points in trials of maintenance therapy. *Ann Oncol*. 2018 Mar 1;29(3):737-743. doi: 10.1093/annonc/mdx796.
- [112] Fujiwara K, Monk BJ, Lhommé C, Coleman RL, Brize A, Oaknin A, Ray-Coquard I, Fabbro M, Provencher D, Bamias A, Vergote I, DeCensi A, Zhang K, Vogl FD, Bach BA, Raspagliesi F. Health-related quality of life in women with recurrent ovarian cancer receiving paclitaxel plus trebananib or placebo (TRINOVA-1). *Ann Oncol*. 2016 Jun;27(6):1006-13. doi: 10.1093/annonc/mdw147.
- [113] Gordon LG, Scuffham PA, Beesley VL, Green AC, DeFazio A, Wyld DK, Clavarino AM; Australian Ovarian Cancer Study Group, Webb PM. Medical costs and outcomes for Australian women with ovarian cancer: a patient-level analysis over 2.5 years. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Jul;20(5):757-65.
- [114] Guy H, Walder L, Fisher M. Cost-Effectiveness of Niraparib Versus Routine Surveillance, Olaparib and Rucaparib for the Maintenance Treatment of Patients with Ovarian Cancer in the United States. *Pharmacoeconomics*. 2019 Mar;37(3):391-405. doi: 10.1007/s40273-018-0745-z.
- [115] Havrilesky LJ, Pokrzywinski R, Revicki D, Higgins RV, Nycum LR, Kohler MF, Berchuck A, Myers ER, Secord AA. Cost-effectiveness of combination versus sequential docetaxel and carboplatin for the treatment of platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *Cancer*. 2012 Jan 15;118(2):386-91.
- [116] Havrilesky LJ, Broadwater G, Davis DM, Nolte KC, Barnett JC, Myers ER, Kulasingam S. Determination of quality of life-related utilities for health states relevant to ovarian cancer diagnosis and treatment. *Gynecol Oncol*. 2009 May;113(2):216-20. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.12.026.
- [117] Lisa M. Hess, Daniel C. Malone, Pamela G. Reed, Grant Skrepnek, Karen Weihs. Preferences of Patients and Oncologists for Advanced Ovarian Cancer Treatment-Related Health States. *Health Outcomes Research in Medicine* (2010) 1, e51-e59. DOI: 10.1016/j.ehrm.2010.02.001
- [118] Hettle R, Borrill J, Suri G, Wulff J. Estimating health-state utility values for patients with recurrent ovarian cancer using Functional Assessment of Cancer Therapy - General mapping algorithms. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015 Nov 26;7:615-27. doi: 10.2147/CEOR.S92078

- [119] Hinde S, Epstein D, Cook A, Embleton A, Perren T, Sculpher M. The Cost-Effectiveness of Bevacizumab in Advanced Ovarian Cancer Using Evidence from the ICON7 Trial. *Value Health*. 2016 Jun;19(4):431-9.
- [120] Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Sehouli J, Del Campo JM, Berton-Rigaud D, Banerjee S, Scambia G, Berek JS, Lund B, Tinker AV, Hilpert F, Vázquez IP, D'Hondt V, Benigno B, Provencher D, Buscema J, Agarwal S, Mirza MR. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2018 Aug;19(8):1117-1125.
- [121] Pickard AS, Jiang R, Lin HW, Rosenbloom S, Cella D. Using Patient-reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer. *Clin Ther*. 2016 Apr;38(4):769-77.
- [122] Sackeyfio A, Santi I, Friedlander M. PCN347 - Exploring the impact of radiographic progressive disease and first subsequent therapy on health state utility values in germline-brca-mutated (GBRCAM) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC) patients on olaparib tablets as maintenance monotherapy. October 2018 *Value in Health* 21:S73. DOI: 10.1016/j.jval.2018.09.429. <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/ispor-europe-2018/exploring-the-impact-of-radiographic-progressive-disease-and-first-subsequent-therapy-on-health-state-utility-values-in-germline--i-brca-i--mutated-g-i-brca-i-m-platinum-sensitive-relapsed-ovarian-cancer-psroc-patients-on-olaparib-tablets-a>.
- [123] Stein K, Sugar C, Velikova G, Stark D. Putting the 'Q' in quality adjusted life years (QALYs) for advanced ovarian cancer - An approach using data clustering methods and the internet. *Eur J Cancer*. 2007 Jan;43(1):104-13.
- [124] Rowland MR, Lesnock JL, Farris C, Kelley JL, Krivak TC. Cost-utility comparison of neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery for treatment of advanced-stage ovarian cancer in patients 65 years old or older. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jun;212(6):763.e1-8.
- [125] Sun CC, Bodurka DC, Donato ML, Rubenstein EB, Borden CL, Basen-Engquist K, Munsell MF, Kavanagh JJ, Gershenson DM. Patient preferences regarding side effects of chemotherapy for ovarian cancer: do they change over time? *Gynecol Oncol*. 2002 Oct;87(1):118-28.
- [126] van de Vrie R, van Meurs HS, Rutten MJ, Naaktgeboren CA, Opmeer BC, Gaarenstroom KN, van Gorp T, Ter Brugge HG, Hofhuis W, Schreuder HWR, Arts HJG, Zusterzeel PLM, Pijnenborg JMA, van Haaften M, Engelen MJA, Boss EA, Vos MC, Gerestein KG, Schutter EMJ, Kenter GG, Bossuyt PMM, Mol BW, Buist MR. Cost-effectiveness of laparoscopy as diagnostic tool before primary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017 Sep;146(3):449-456.
- [127] Materiały do zlecenia nr 71/2021 (niraparyb). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7380-71-2021-zlc>
- [128] Barretina-Ginesta MP, Monk BJ, Han S, et al. Quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity and quality-adjusted progression-free survival with niraparib maintenance in first-line ovarian cancer in the PRIMA trial. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221126149. Published 2022 Sep 22. doi:10.1177/17588359221126149
- [129] Chase DM, Marin MR, Backes F, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life of advanced ovarian cancer patients - Pooled analysis from the PRIMA trial. *Gynecol Oncol*. 2022;166(3):494-502. doi:10.1016/j.ygyno.2022.06.028
- [130] Leung JH, Lang HC, Wang SY, Lo HF, Chan AL. Cost-effectiveness analysis of olaparib and niraparib as maintenance therapy for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2022;22(3):489-496. doi:10.1080/14737167.2021.1954506
- [131] Cheng LJ, Wong G, Chay WY, et al. Cost-effectiveness of olaparib maintenance therapy when used with and without restriction by BRCA1/2 mutation status for platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2021;21(3):441-448. doi:10.1080/14737167.2021.1890587
- [132] Zhong L, Tran AT, Tomasino T, Nugent E, Smith JA. Cost-Effectiveness of Niraparib and Olaparib as Maintenance Therapy for Patients with Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(12):1219-1228. doi:10.18553/jmcp.2018.24.12.1219
- [133] Guy H, Walder L, Fisher M. Cost-Effectiveness of Niraparib Versus Routine Surveillance, Olaparib and Rucaparib for the Maintenance Treatment of Patients with Ovarian Cancer in the United States. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(3):391-405. doi:10.1007/s40273-018-0745-z
- [134] <https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2018/10/Technical-Summary-Olaparib-Extension.pdf>
- [135] Doyle S, Lloyd A, Walker M. (2008) Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 62(3): 374-380
- [136] NICE. (2014) Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma [TA306]. [www.nice.org.uk/guidance/ta306](http://www.nice.org.uk/guidance/ta306).
- [137] NICE. (2016a) Necitumumab for untreated advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer [TA411]. [www.nice.org.uk/guidance/ta411](http://www.nice.org.uk/guidance/ta411)
- [138] NICE. (2013) Bevacizumab in combination with gemcitabine and carboplatin for treating the first recurrence of platinum-sensitive advanced ovarian cancer [TA285]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta285>
- [139] NICE (2013). Bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for first-line treatment of advanced ovarian cancer [TA284]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta284>

- [140] Harmandayan GZ, Gao F, Mutch DG, Virgo KS, Gibb RK, Johnson FE. Ovarian cancer patient surveillance after curative-intent initial treatment. *Gynecol Oncol.* 2011;120(2):205-208. doi:10.1016/j.ygyno.2010.10.028
- [141] Fisher M, Gore M. Cost-effectiveness of trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of women with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer in the UK: analysis based on the final survival data of the OVA-301 trial. *Value Health.* 2013;16(4):507-516. doi:10.1016/j.jval.2013.01.011
- [142] Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1579-1589. doi:10.1016/S1470-2045(16)30376-X
- [143] Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):620-631. doi:10.1016/S1470-2045(21)00073-5
- [144] Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-2505. doi:10.1056/NEJMoa1810858
- [145] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):e510]. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-1284. doi:10.1016/S1470-2045(17)30469-2
- [146] DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial [published online ahead of print, 2022 Sep 9]. *J Clin Oncol.* 2022;JCO2201549. doi:10.1200/JCO.22.01549
- [147] González-Martín A, Desauw C, Heitz F, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer: Main analysis of second progression-free survival in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Eur J Cancer.* 2022;174:221-231. doi:10.1016/j.ejca.2022.07.022
- [148] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2023 roku.

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Średnie dawkowanie niraparybu. ....	17
Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji – dane z badania Study-19 dotyczące 118 pacjentów bez mutacji w genach <i>BRCA</i> . ....	19
Tabela 3. Statystyczna ocena poprawności dopasowania modeli PFS. ....	30
Tabela 4. Porównanie wyników modelu PFS z danymi Kaplan-Meier dla wybranych punktów czasowych. ....	30
Tabela 5. Modele PFS uwzględnione w analizie podstawowej. ....	30
Tabela 6. Statystyczna ocena poprawności dopasowania modeli OS: brak korekty <i>cross-over</i> . ....	32
Tabela 7. Statystyczna ocena poprawności dopasowania modeli OS: brak korekty <i>cross-over</i> . ....	33
Tabela 8. Statystyczna ocena poprawności dopasowania modeli OS: RPSFT z ponownym odcięciem obserwacji. ....	34
Tabela 9. Statystyczna ocena poprawności dopasowania modeli OS: RPSFT bez ponownego cenzurowania obserwacji. ....	36
Tabela 10. Modele przeżycia całkowitego uwzględnione w analizie podstawowej. ....	36
Tabela 11. Ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych w grupach olaparybu i placebo [56]. ....	37
Tabela 12. Wyniki porównania pośredniego ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu olaparybu w miejsce niraparybu. ....	37
Tabela 13. Zestawienie dostępnych wag użyteczności chorych z rakiem jajnika. ....	38
Tabela 14. Parametry oceny wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia. ....	40
Tabela 15. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu. ....	44
Tabela 16. Uwzględnione koszty jednostkowe leków, w PLN. ....	44
Tabela 17. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Lynparza® 150/100 mg, 56 tabletek. ....	45
Tabela 18. Koszt jednostkowy kolejnych linii leczenia. ....	47
Tabela 19. Schematy dawkowania kolejnych linii leczenia. ....	48
Tabela 20. Wypadkowy średni koszt leczenia kolejnej linii. ....	48
Tabela 21. Sumaryczny, średni koszt kolejnych linii leczenia. ....	49
Tabela 22. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych. ....	49
Tabela 23. Miesięczna częstotliwość wykorzystania zasobów medycznych w ramach standardowej opieki. ....	50
Tabela 24. Scenariusze analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności. ....	51
Tabela 25. Scenariusze analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów. ....	53
Tabela 26. Parametry i założenia analizy podstawowej. ....	55
Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej dla porównania z obserwacją: zestawienie kosztów konsekwencji oraz analiza inkrementalna. ....	61
Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej dla porównania z niraparybem: analiza minimalizacji kosztów. ....	62
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów vs niraparyb. ....	68
Tabela 30. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej. ....	72
Tabela 31. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniej aktualizacji przeglądu: 30.11.2022). ....	89
Tabela 32. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności. ....	92
Tabela 33. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE. ....	98
Tabela 34. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 30.11.2022). ....	99
Tabela 35. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ....	103
Tabela 36. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT. ....	105

## 11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu Markowa .....	27
Rysunek 2. Dozwolone przejścia pomiędzy stanami w modelu partycjonowanego przeżycia. ....	27
Rysunek 3. Wykres skumulowanego hazardu (lewa strona) oraz krzywe Kaplan-Meier wystąpienia progresji. ....	29
Rysunek 4. Wykres skumulowanego hazardu (lewa strona) oraz krzywe Kaplan-Meier wystąpienia zgonu. Brak korekty zjawiska <i>cross-over</i> . ....	32
Rysunek 5. Wykres skumulowanego hazardu (lewa strona) oraz krzywe Kaplan-Meier wystąpienia zgonu. Korekta CSE. ....	33
Rysunek 6. Wykres skumulowanego hazardu (lewa strona) oraz krzywe Kaplan-Meier wystąpienia zgonu. Korekta RPSFT z ponownym odcięciem obserwacji. ....	34
Rysunek 7. Wykres skumulowanego hazardu (lewa strona) oraz krzywe Kaplan-Meier wystąpienia zgonu. Korekta RPSFT bez ponownego cenzurowania obserwacji. ....	35
Rysunek 8. Diagram tornado. ██████████ .....	64
Rysunek 9. Diagram tornado. ██████████ .....	65
Rysunek 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. ██████ .....	71
Rysunek 11. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. ██████ .....	71
Rysunek 12. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA). ....	91
Rysunek 13. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie. ....	102



## 12. ANEKS

### 12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

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

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

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentek z rakiem jajnika – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentów poddawanych terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjentów, u których w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i stanami klinicznymi uwzględnionego modelu decyzyjnego. W ramach oceny zgodności uwzględniono również wagi użyteczności pacjentów z rakiem jajnika będących w stanach klinicznych przed wystąpieniem analizowanym wskazaniem.

#### Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

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

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

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

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

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

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

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



Tabela 31. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniej aktualizacji przeglądu: 30.11.2022).

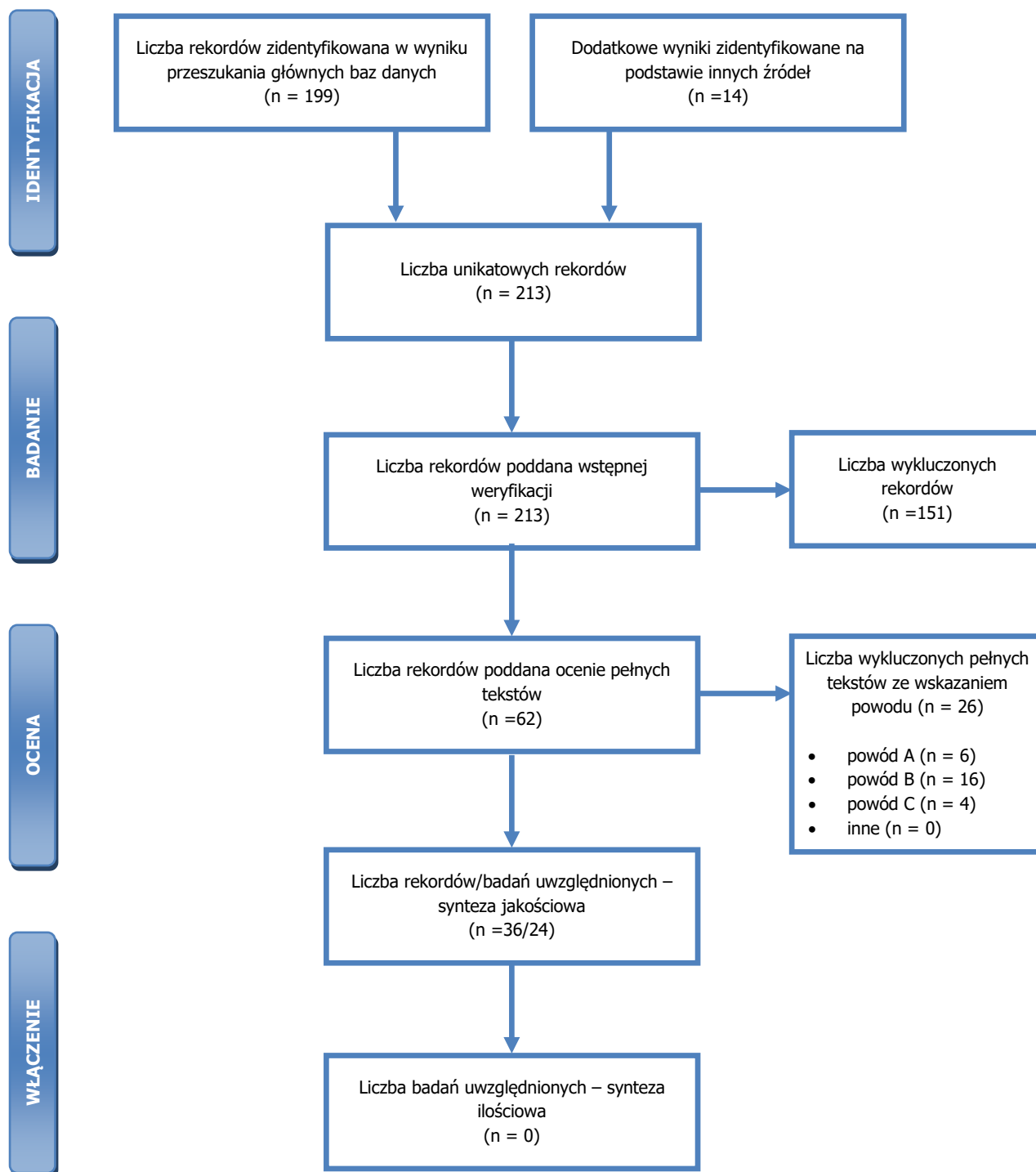
	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase (przez www.embase.com)
#1	<b>Populacja</b> <i>((ovarian OR ovary) OR (fallopian AND tube) OR (peritoneum OR peritoneal)) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)</i>	210 633	263 352
#2	<b>Interwencja</b> <i>olaparib OR lynparza</i>	2 471	8 890
#3	<b>Punkty końcowe</b> <i>qaly OR quality OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	2 667 711	1 034 972
#4	<b>Metoda pomiaru</b> <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	163 786	12 812
#5	<b>Wynik przeszukania z limitem dla embase.com</b> PubMed: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 EMBASE: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)	186	13
<b>Suma rekordów</b>		199	
<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>		199	
<p><b>Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie:</b></p> <p>a) przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44]</i>, <i>NIHR Health Technology Assessment programme (https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/)</i>, <i>ISPOR Scientific Presentation Database (https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search)</i> oraz <i>Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1;</i></p> <p>b) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*;</p> <p>c) przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2022, 1979 – 1990 i prePBL): <b>JAKOŚĆ ŻYCIA+ NOWOTWORY JAJNIKÓW</b></p>		<p><b>14</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) analiza danych EQ-5D z badania SOLO-2; materiał dostarczony wraz z modelem oryginalnym;</li> <li>2) założenia modelu dla olaparybu przedkładanego CADTH [95]</li> <li>3) Naik i wsp., 2017 [99]</li> <li>4) Krasner i wsp., 2012 [100]</li> <li>5) ERG raport dla trabektydyny [101]</li> <li>6) Raport ERG dla bewacizumabu [102]</li> <li>7) Raport ERG [50]</li> <li>8) Raport ERG dla niraparybu [89]</li> <li>9) Raport ERG dla olaparybu [94]</li> <li>10) Raporty AOTMiT [75]-[78], [127]</li> </ol>	

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekanie) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.



	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase (przez www.embase.com)
<b>Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:</b>		213	
<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:</b>		213	
<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):</b>		62	
<b>Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:</b>	<b>sumarycznie**:</b>	26	
	<b>wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):</b>	6 <b>DOI:</b> 10.1016/j.ygyno.2019.01.025, 10.1097/IGC.0000000000001271, 10.1016/j.ygyno.2017.06.019, 10.1111/IGC.0b013e3181dad379, 10.1006/gyno.1997.4786, 10.1016/j.jval.2014.08.2337	
	<b>z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):</b>	16 <b>DOI:</b> 10.1016/j.ygyno.2019.11.033, 10.1016/j.ygyno.2019.10.026, 10.1186/s12957-018-1382-x, 10.1007/s00520-018-4069-5, 10.1093/annonc/mdx796, 10.1016/j.ygyno.2016.12.005, 10.1016/j.ygyno.2016.11.006, 10.1038/bjc.2016.323, 10.1245/s10434-016-5547-y, 10.1016/j.ygyno.2016.04.006, 10.1016/S1470-2045(12)70567-3, 10.1016/j.suponc.2011.09.001, 10.1200/JCO.2006.07.3494, 10.1016/s0090-8258(03)00072-6, 10.1186/s12885-021-08085-z <b>PMID:</b> 26050353	
	<b>z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):</b>	4 <b>DOI:</b> 10.1007/s11764-021-00987-y, 10.1245/s10434-020-08443-4, 10.1200/JCO.2005.02.626, 10.3389/fonc.2022.885910	
	<b>inne:</b>	0	
<b>Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		<u>36 rekordów (24 badania)</u>	

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



**Rysunek 12. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).**

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 36 rekordów zawierających informacje na temat wag użyteczności związanych z rakiem jajnika (ogółem 24 badania).

Informacje na temat zidentyfikowanych źródeł przedstawiono w tabeli poniżej.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.



**Tabela 32. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności.**

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki
1) CADTH 2019 [95]	Streszczenie oceny modelu ekonomicznego dla wnioskowanej technologii stosowanej po I linii leczenia wśród chorych BRCA+ (na podstawie wyników badania SOLO-1, BRCA+) dokonane przez zagraniczną agencję HTA	W modelu uwzględniono wagę użyteczności stanu „PFS” raka nowo zdiagnozowanego wynoszącą <b>0,86</b>
2) SOLO-1 [76]	Raport dodatkowych analiz wag użyteczności pochodzących z badania SOLO-1, BRCA+ (rak nowo zdiagnozowany), EQ-5D, pomiary: przed randomizacją, 29. dnia i następnie co 12 tygodni (+/- 7 dni) do ukończenia 24 miesiąca lub momentu odcięcia.	Waga użyteczności: <b>0,819</b> przed progresją i <b>0,771</b> po progresji. Oceniono wpływ: schematu leczenia (brak istotnego wpływu na wagi), stanu klinicznego (istotny wpływ), toksyczności (niski lub brak wpływu) i interakcje ww. czynników
3) Naik 2016 [99]	Badanie przekrojowe 1789 pacjentek z Kanady (do 85 pacjentek z rakiem jajnika), EQ-5D, taryfy kanadyjskie	Waga użyteczności: - <b>0,79</b> ogółem, - <b>0,77</b> wśród pacjentek w ciągu 1. roku od diagnozy i <b>0,81</b> u pozostałych - <b>0,79</b> wśród aktualnie leczonych i <b>0,82</b> leczonych co najmniej 3 miesiące temu lub w ogóle
4) Krasner 2012 [100], Papaioannou 2010 [101]	Wagi użyteczności określone w ramach badania OVA-301 dotyczącego trabektydyny w leczeniu nawrotowego raka jajnika. Kwestionariusz EQ-5D, do 621 pacjentek	W momencie kwalifikacji: 0,78; obniżenie po okresie obserwacji: -0,05 w obydwu grupach [100] <u>Stan „PFS”/stabilna choroba: 0,718</u> ogółem lub od 0,689 do 0,732 w zależności od grupy badania i okresu wystąpienia wrażliwości na związek platyny); <u>Stan „Progresja”:</u> <b>0,649</b> ogółem lub od 0,654 do 0,734 w zależności od grupy badania i okresu wystąpienia wrażliwości na związku platyny [101]
5) Edwards 2015 [50], Cooper 2012 [102], Duong 2016 [110], Hinde 2016 [119]	Wagi użyteczności określone w ramach badania ICON7 dotyczącego stosowania standardowej chemioterapii z lub bez bewacyzumabu wśród chorych na zaawansowany rak jajnika po zabiegu chirurgicznym (raka nowo zdiagnozowany), EQ-5D, do 363 pacjentek/pomiar	Waga użyteczności choroby stabilnej: od <b>0,6571</b> (w pierwszych 2 tygodniach chemioterapii) do <b>0,8129</b> (tydzień 54+ od randomizacji). Waga użyteczności wśród chorych po progresji: <b>0,7248</b> [50], [102] Ekstrapolacja wag użyteczności wskazywała stały wzrost do prawie 160. Tygodnia obserwacji (waga użyteczności około 0,83) [119]. Wagi użyteczności choroby stabilnej (taryfy kanadyjskie): od <b>0,7252</b> (1. cykl) do <b>0,8438</b> (cykl >18) [110]
6) Edwards 2017 [89], Guy 2019 [114], Oza 2018 [120], [78]	Wagi użyteczności określone w ramach badania NOVA dotyczącego stosowania niraparybu w nawrotowym raku jelita, EQ-5D, do 553 pacjentek/pomiar	Wagi użyteczności przed progresją (stan „PFS2” niniejszego modelu): <b>0,812</b> (niraparyb) lub <b>0,770</b> (placebo). Wagi użyteczności po progresji (stan „Progresja” niniejszego modelu): <b>0,728</b> (niraparyb) lub <b>0,705</b> (placebo) [89]. Wagi użyteczności przed progresją (stan „PFS2” niniejszego modelu): <b>0,849</b> (niraparyb) lub <b>0,820</b> (placebo). Wagi użyteczności po progresji (stan „Progresja” niniejszego modelu): <b>0,793</b> (niraparyb) lub <b>0,775</b> (placebo) [114].

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki
		Waga użyteczności chorych z BRCA+ rakiem jajnika (taryfy US) w zależności od grupy badania oraz typu mutacji: - na początku badania: od 0,815 do 0,838, - przed progresją (stan „PFS2”): od <b>0,803</b> do <b>0,845</b> , - po progresji: <b>0,794</b> do <b>0,810</b> [120]
7) Tappenden 2015 [94], Hettle 2015 [118]	Wagi użyteczności określone na podstawie wyników badania Study-19 dla olaparybu stosowanego w leczeniu nawrotowego raka jajnika, mapowanie FACT-O do EQ-5D, do 247 pacjentek/pomiar	Waga użyteczności stanu przed progresją: 0,77 (w trakcie leczenia) lub 0,71 (po dyskontynuacji leczenia, bez progresji) [104] Wagi użyteczności przed progresją (stan „PFS2” niniejszego modelu): <b>0,769</b> . Wagi użyteczności po progresji (stan „Progresja” niniejszego modelu): <b>0,718</b> . Algorytm dla wszystkich chorych: 0,745 – 0,0316 (u BRCA+) + 0,0557 (u pacjentek w trakcie leczenia) [118] Algorytm wśród chorych z mutacją BRCA (742 pomiary): = <b>0.722</b> + (AE 3–4) x (–0.030) + (both AEs) x (–0.036) + (no AEs) x 0.032 + (ongoing treatment = Y) x <b>0.042</b>
8) Calhoun 2004 [96]	Ocena wag użyteczności metodą TTO stanów klinicznych dokonana przez 39 pacjentek z rakiem jajnika (CH), 15 kobiet z grupy wysokiego ryzyka (WR), 39 kobiet zdrowych (ZD) i 11 onkologów (ON)	Łagodne vs poważne problemy (CH): - ototoksyczność: 0,95 vs 0,42; - nefrotoksyczność: 0,94 vs 0,40; - neurotoksyczność: 0,92 vs 0,34.
9) Duong 2016 [97]	Wagi użyteczności określone na podstawie wyników badania klinicznego GOG 218; konwersja FACT-O TOI do TTO	Waga użyteczności w okresie leczenia: od <b>0,79 do 0,86</b> (cykl 21.); Waga użyteczności 6 miesięcy po zakończeniu leczenia: <b>0,84-0,85</b> w zależności od leczenia
10) Friedlander 2017 [111]	Wagi użyteczności (EQ-5D) zbierane podczas badania AGO-OVAR 16 (pazopanib w leczeniu podtrzymującym pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, I linia), ogółem 883 pacjentek	Waga użyteczności stanu przed progresją raka nowo zdiagnozowanego: <b>0,79</b> (pazopanib) lub <b>0,81</b> (placebo) Waga użyteczności stanu po progresji raka nowozdiagnozowanego: <b>0,69</b> (pazopanib) lub <b>0,77</b> (placebo)
11) Fujiwara 2016 [112]	Wagi użyteczności (EQ-5D) wśród pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika włączonych do badania TRINOVA-1 oceniającego skuteczność trebananib jako terapii dodanej do paklitakselu	Wagi użyteczności w badaniu: od 0,74-0,75 (na początku badania) do 0,72-0,77 w 25 tygodniu badania.
12) Gordon 2010 [113]	Badanie obserwacyjne 75 pacjentek z rakiem jajnika z Australii, 884 pomiary SF-6D przez okres >2,5 lat; 79% z nowo zdiagnozowaną chorobą	Wagi użyteczności: - stadium I lub II: 0,74 - stadium III: 0,68 - stadium IV: 0,69 - ogółem: 0,69
13) Havrilesky 2012 [115]	Wagi użyteczności określone na podstawie wyników badania klinicznego dotyczącego porównania schematów chemioterapii wśród pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika; konwersja FACT-G do TTO	Wagi użyteczności w okresie badania (stosowania chemioterapii): od <b>0,79</b> do <b>0,87</b>
14) Havrilesky 2009 [116]	Wagi użyteczności określone na podstawie preferencji chorych na raka jajnika oraz ochotników, metoda TTO (podano wartości średnie)	Waga użyteczności: - w momencie testów przesiewowych: od 0,83 do 0,90 - rak w remisji: 0,83 - rak nowo zdiagnozowany: 0,81 - rak nowo zdiagnozowany w trakcie chemioterapii ze zdarzeniami niepożądanymi (AE) stopnia I lub II: 0,60

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.



Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- rak nawrotowy, odpowiedź na chemioterapię, AE stopnia I lub II: 0,50</li> <li>- rak nawrotowy, odpowiedź na chemioterapię, AE stopnia III lub IV: 0,61</li> <li>- zaawansowany rak, nowo zdiagnozowany: 0,55</li> <li>- nawrotowy rak jajnika: 0,47-0,40</li> </ul>
<b>15) Hess 2010 [117]</b>	Wagi użyteczności określone na podstawie preferencji 41 chorych na raka jajnika oraz 34 onkologów, metoda SG dla 6 stanów klinicznych opisujących chore na zaawansowanego raka jajnika w trakcie chemioterapii	Wagi użyteczności w zakresie od około 0,25 do 0,7 w zależności od liczby i stopnia zaawansowania zdarzeń niepożądanych, skuteczności klinicznej oraz samopoczucia chorego
<b>16) Pickard 2016 [121]</b>	Wagi użyteczności określone na podstawie wyników badania przekrojowego pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika z USA, EQ-5D, 51 pacjentek z rakiem jajnika	Średnia waga użyteczności na poziomie 0,77
<b>17) Sackeyfio 2018 [122]</b>	Abstrakt konferencyjny opisujący wyniki badania SOLO2 (olaparyb, tabletki w leczeniu nawrotowego raka jajnika), EQ-5D	<p>Oceniono wpływ progresji i kolejnych linii leczenia na wagi użyteczności. Obniżenie wag użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- progresja wg komisji centralnej: od <b>0,042</b> do 0,050 w zależności od metody konwersji indeksów EQ-5D</li> <li>- progresja wg badacza: od 0,057 do 0,067 w zależności od metody konwersji indeksów EQ-5D</li> <li>- kolejna linia leczenia: od 0,067 do <b>0,086</b> w zależności od metody konwersji indeksów EQ-5D</li> </ul> <p>Tylko wyniki dla kolejnej linii leczenia przekroczyły minimalne kryterium istotnej zmiany wagi użyteczności</p> <p>Wagi użyteczności (materiał uzyskane od Wnioskodawcy): <b>0,802</b> przed progresją i <b>0,739</b> po progresji</p>
<b>18) Stein 2007 [123]</b>	Wagi użyteczności określone w ramach badania preferencji osób z populacji generalnej US, SG, 38 respondentów. Wagi użyteczności dla chorych na zaawansowanego raka jajnika	Waga użyteczności w zakresie od 0,694 do 0,977 w zależności od wartości podstawowych komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30
<b>19) Rowland 2015 [124]</b>	Waga użyteczności określona na podstawie wyników badania klinicznego GOG 152 oceniającego skuteczność drugiej cytoredukcji wśród pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika	<p>Waga użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w trakcie chemioterapii: 0,791</li> <li>- szybki poprawa: 0,779</li> <li>- długotrwała poprawa (6+ miesięcy): 0,840</li> </ul>
<b>20) Sun 2002 [125]</b>	Wagi użyteczności określona w ramach oceny preferencji 40 pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, TTO, oceniono wpływ zdarzeń niepożądanych w trakcie chemioterapii na wagi użyteczności w dwóch momentach leczenia oddzielonych o kilka tygodni,	Od braku wpływu (np. łysienie) poprzez zmęczenie (od -0,10 do -0,05) do nudności/wymiotów (od -0,50 do -0,30)
<b>21) Van de Vrie 2017 [126]</b>	Wagi użyteczności określone wśród chorych włączonych do badania klinicznego oceniającego skuteczność laparoskopii przed zabiegiem chirurgicznym wśród chorych z podejrzeniem zaawansowanego raka jajnika, EQ-5D, do 201 pacjentek/pomiar	<p>Nowo zdiagnozowany rak, Waga użyteczności chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przy randomizacji: od 0,63 do 0,69</li> <li>- w trakcie leczenia: od 0,69 do 0,72</li> <li>- po zakończeniu leczenia: od 0,69 do 0,71</li> </ul>

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki
<b>22) PAOLA-1 [75]</b>	Wagi użyteczności (EQ-5D) zbierane podczas badania PAOLA-1 (olaparyb, wnioskowane wskazanie)	Nowo zdiagnozowany rak, PFS: 0,759 Rak nawrotowy, PFS: 0,708
<b>23) ARIEL3 [98]</b>	Wagi użyteczności (EQ-5D) zbierane podczas badania ARIEL3 (rukoparyb w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka)	Waga użyteczności w trakcie zdarzeń niepożądanych wśród chorych HRD+ wynosząca 0,90 względem wagi 1,0 dla stanu bez zdarzeń niepożądanych i progresji
<b>24) PRIMA [127], [128], [129]</b>	Wagi użyteczności (EQ-5D) zbierane podczas badania PRIMA (niraparyb w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego raka)	Nowo zdiagnozowany rak, PFS: 0,799 Nowo zdiagnozowany rak, progresja/nawrót: 0,736

## 12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

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

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



#### Kryteria włączenia:

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

#### Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań;
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentki z innej populacji od wnioskowanej (np. leczenie raka piersi, tylko *BRCA*-dodatni rak jajnika – odrzucono analizy będące przedmiotem innych wniosków o refundację olaparybu lub wskazań w których olaparyb jest obecnie refundowany);
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak olaparybu w tabletkach, np. olaparyb w kapsułkach, inne technologie lekowe);
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

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

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL). W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

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



---

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

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

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.



**Tabela 33. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.**

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

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

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

**Tabela 34. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 30.11.2022).**

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	<b>Interwencja</b> <i>olaparib OR lynparza</i>	6	2 471	8 890
#2	<b>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</b>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	1 042 410	1 424 659

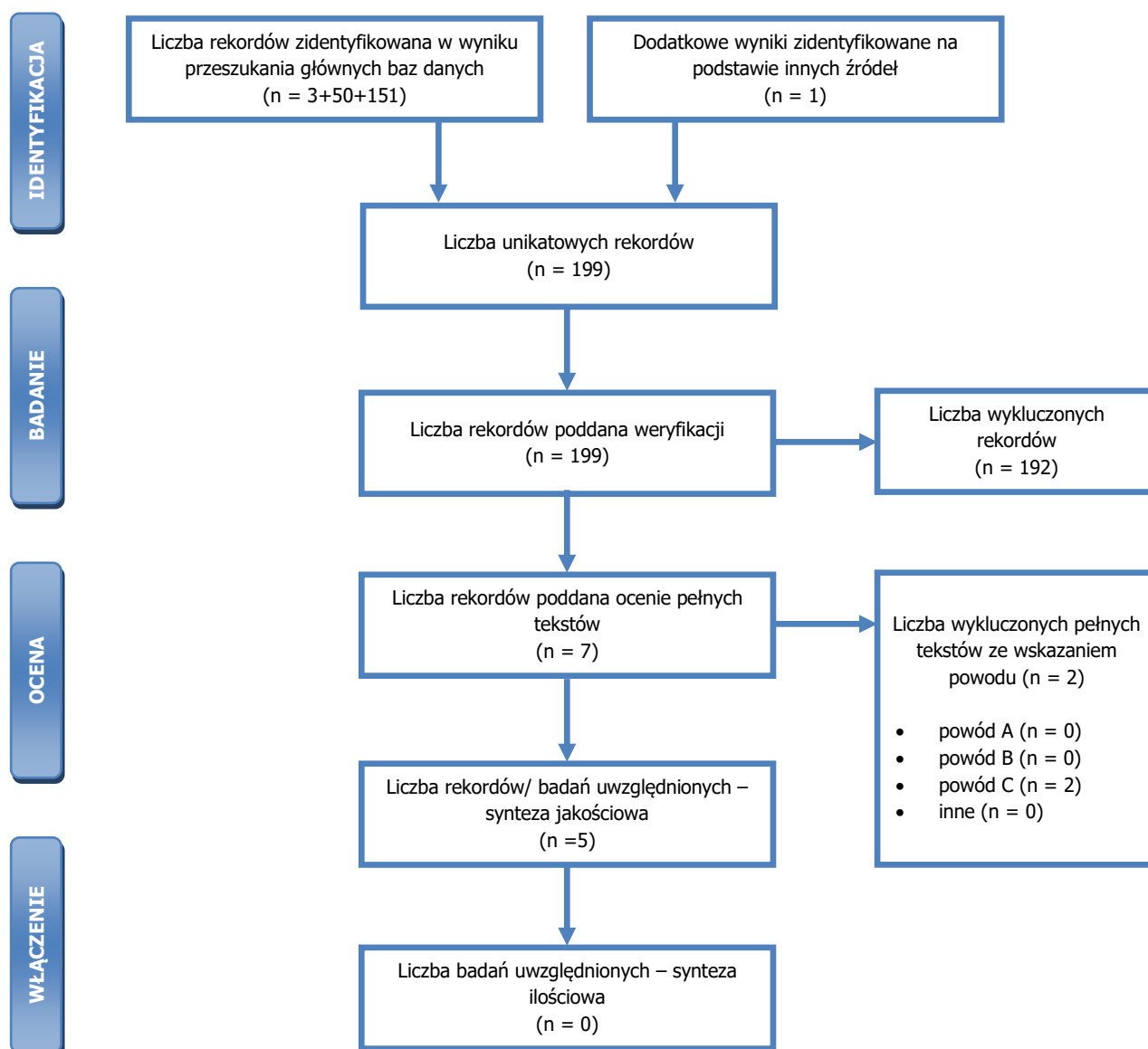
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekkane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<p><b>PubMed:</b> (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT (humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p><b>EMBASE:</b> 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>			
#3	((ovarian OR ovary) OR (fallopian AND tube) OR (peritoneum OR peritoneal)) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)	553	210 663	263 352
#4	<p><b>Podsumowanie</b></p> <p><b>CRD: #1 AND #3 IN NHSEED, HTA</b></p> <p><b>PubMed: #1 AND #2 AND #3</b></p> <p><b>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</b></p>	3	50	151
<b>Suma rekordów</b>		204		
<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>		198		

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<b>Dodatkowe źródła informacji*:</b>		1	
	<b>Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:</b>		199	
	<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:</b>		199	
	<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):</b>		7	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	<b>sumarycznie:</b>		2	
	• <b>z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):</b>		0 DOI:	
	• <b>z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):</b>		0 DOI:	
	• <b>z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):</b>		2 DOI: 10.1177/10781552221137705, 10.1016/j.ygyno.2020.02.030	
	• <b>inne:</b>		0 DOI:	
	<b>Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		<b>5 [130], [131], [132], [133], [134]</b>	

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



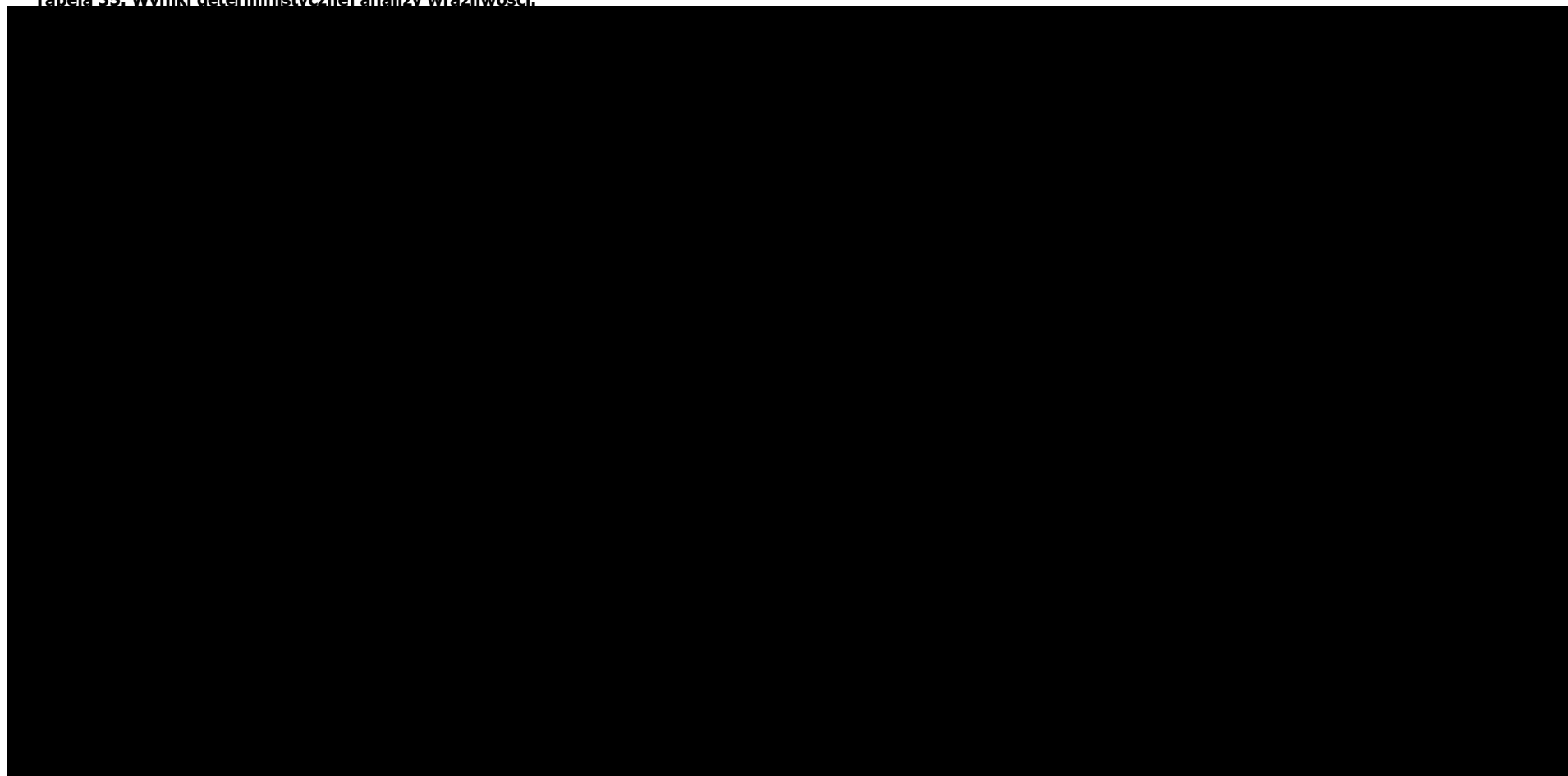
**Rysunek 13. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.**

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 badania.

---

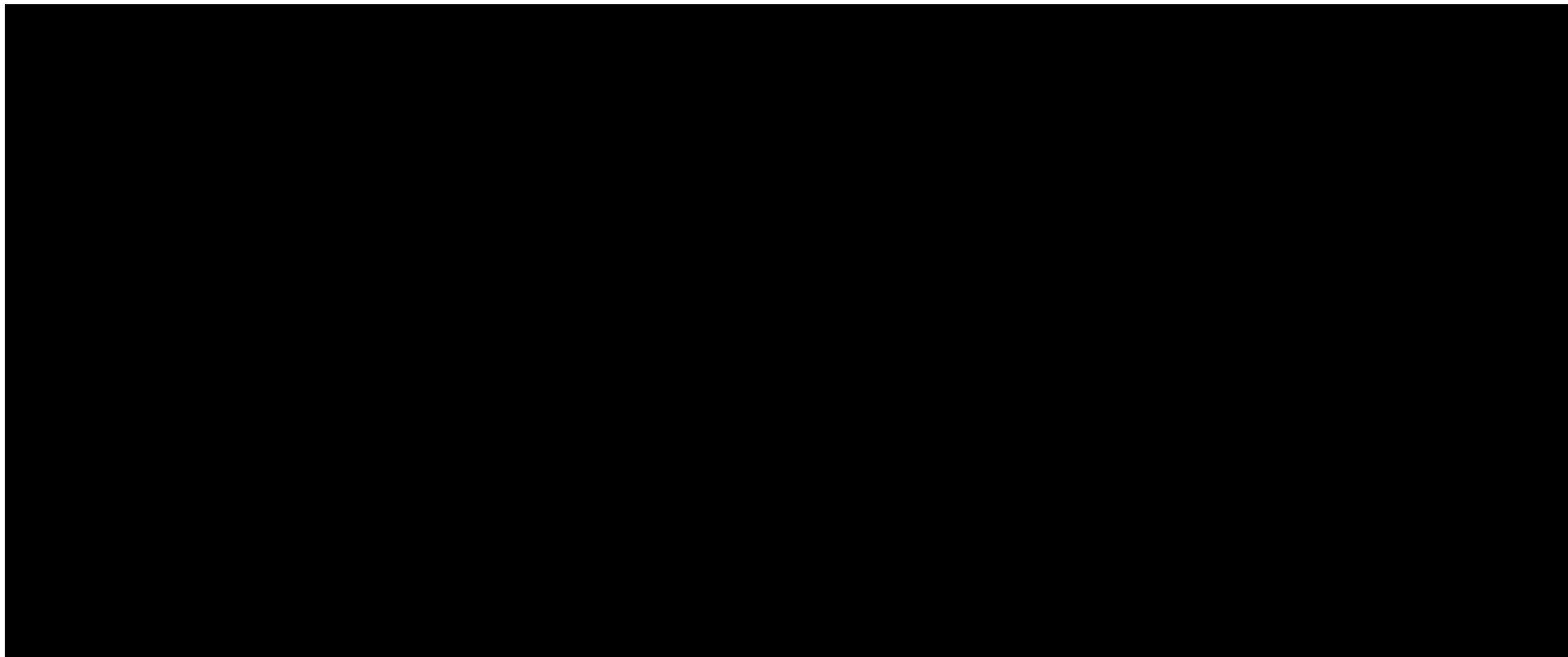
### 12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Tabela 35. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.

---





## 12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

**Tabela 36. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.**

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
<b>§ 2.</b>	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	Czerwiec 2023
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 lipca 2023
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje 30 lis 2022
<b>§ 5. ust 1.</b>	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
<b>pkt 1</b>	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>pkt 3</b>	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
<b>§ 5. ust 2.</b>	<b>Czy analiza podstawowa zawiera:</b>			
<b>pkt 1 lit a</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 27- Tabela 28.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 1 lit b</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 27- Tabela 28.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?</li> </ul>	TAK	Tabela 27- Tabela 28.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?</li> </ul>	TAK	Tabela 27- Tabela 28.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?</li> </ul>	TAK	Tabela 27- Tabela 28.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 26.	-
<b>pkt 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 26.	-
<b>pkt 7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania</li> </ul>	TAK	Tabela 27- Tabela 28.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
<b>§ 5. ust 4.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?</li> </ul>	TAK	Tabela 27- Tabela 28.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
<b>§ 5. ust 6.</b>	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

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

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	wartości użytych w analizie podstawowej?			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	<b>Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:</b>			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?</li> </ul>	TAK	Tabela 33., Tabela 34	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Tabela 31.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??</li> </ul>	TAK	Rysunek 13.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Rysunek 12.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze	TAK	Rozdział 2.2.	-

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.



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



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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza ekonomiczna.



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

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

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

<sup>b</sup> numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.