A CERTARA COMPANY

Produkt leczniczy Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny

- analiza ekonomiczna

Instytut Arcana Sp. z o.o.
Ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, kwiecień 2020

© *Copyright* by Instytut Arcana Sp. z o.o.

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW 5

STRESZCZENIE 7

1. ANALIZA EKONOMICZNA 9

1.1. METODYKA 9
1.1.1. Cel analizy 9
1.1.2. Regulacje prawne dotyczące przeprowadzenia analizy ekonomicznej 9
1.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego 9
1.1.4. Zdefiniowanie strategii analitycznej 11
1.1.5. Perspektywa 12
1.1.6. Horyzont czasowy 12
1.1.7. Dyskontowanie 12
1.1.8. Technika analityczna 12
1.2. MODEL DECYZYJNY 14
1.2.1. Opis modelu 14
1.2.2. Główne założenia modelu 15
1.2.3. Walidacja modelu 17
1.3. DANE WEJŚCIOWE DO MODELU 17
1.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów 17
1.3.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS) 17
1.3.2.1. Porównanie niraparyb vs olaparyb 18
1.3.2.1. Porównanie niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego 20
1.3.3. Przeżycie całkowite (OS) 23
1.3.3.1. Porównanie niraparyb vs olaparyb 27
1.3.3.2. Porównanie niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego 28
1.3.4. Czas do dyskontynuacji leczenia (TTD) 28
1.3.4.1. Porównanie niraparyb vs olaparyb 28
1.3.4.1. Porównanie niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego 30
1.3.5. Zdarzenia niepożądane 32
1.3.6. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów 33
1.3.6.1. Koszt jednostkowy niraparybu 33
1.3.6.2. Koszt jednostkowy olaparybu 35
1.3.6.3. Koszty podania niraparybu i olaparybu 36
1.3.6.4. Koszty monitorowania terapii i diagnostyki w ramach programu lekowego 37
1.3.6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 38
1.3.6.6. Koszty obserwacji pacjentek 40
1.3.6.7. Koszty monitorowania pacjentek pozostających bez leczenia podtrzymującego 40
1.3.6.8. Koszt jednostkowy chemioterapii po progresji choroby 40
1.3.6.1. Koszty podania chemioterapii 44
1.3.6.2. Koszty monitorowania chemioterapii 44
1.3.6.3. Koszt opieki paliatywnej 44
1.3.7. Użyteczności 45
1.3.8. Zestawienie parametrów modelu 48
1.3.8.1. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości 48
1.3.8.2. Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości 50
1.4. ANALIZA PROGOWA – ZAKRES OSZACOWAŃ 54
1.4.1. Porównanie niraparyb vs olaparyb 54
1.4.2. Porównanie niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego 54
[redacted] 55
1.6. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ 56
1.6.1. Porównanie: niraparyb vs olaparyb 56

1.6.1.1. Analiza podstawowa 56
1.6.1.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych 57
1.6.1.3. Deterministyczna analiza wrażliwości 58
1.6.1.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości 65
1.6.2. Porównanie: niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego 65
1.6.2.1. Analiza podstawowa 65
1.6.2.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych 66
1.6.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości 67
1.6.2.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości 74
1.7. OGRANICZENIA 78
1.8. DYSKUSJA I WNIOSKI KOŃCOWE 79
2. ZAŁĄCZNIKI 82
2.1. STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH 82
2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych 84
2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu 85
2.2. STRATEGIE WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI 88
2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności 90
2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu 91
3. PIŚMIENNICTWO 93
4. SPIS TABEL 96
5. SPIS RYSUNKÓW I DIAGRAMÓW 98

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	**GSK Services Sp. z o.o.**	ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa https://pl.gsk.com/pl/
WYKONAWCA	**Instytut Arcana Sp. z o.o.**	Ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	**kwiecień 2020 r.**	

AUTORZY – Instytut Arcana	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

EKSPERCI KLINICZNI	Miejsce pracy / Zakres merytoryczny konsultacji
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

KONFLIKT INTERESÓW
Raport został sfinansowany przez firmę GSK Services Sp. z o.o. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion)*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AUC	Powierzchnia pod krzywą (ang. *area under curve*)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang.*Bayesian Information Criterion)*
BRCA	Gen podatności na raka piersi (ang. *breast cancer susceptibility gene*)
gBRCAmut	Mutacja dziedziczna w obrębie genu *BRCA* (ang. *germinal mutation*)
non-gBRCAmut	Brak mutacji dziedzicznej w obrębie genu *BRCA*
sBRCAmut	Mutacja somatyczna w obrębie genu *BRCA* (ang. *somatic mutation*)
BSA	Powierzchnia ciała (ang. *Body Surface Area*)
CA 125	Antygen nowotworowy stosowany jako marker raka jajnika
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. *Cost-Minimization Analysis*)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. *Cost-Utility Analysis*)
CUR	Współczynnik koszty-użyteczność (ang. *Cost-Utility Ratio*)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EPAR	*European Public Assessment Report*
EQ-5D	Kwestionariusz jakości życia (ang. *European Quality of Life–5 Dimensions*)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*)
HR	Ryzyko względne (ang. *hazard ratio*)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – rewizja dziesiąta (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems*)
ICUR	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*)
ITT	Ang. *Intention-to-Treat*
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LY	lata życia (ang. *Life Years*)
mg	Miligram
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NIR	Niraparyb (produkt leczniczy Zejula)
OLP	Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza)
OS	Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
PARP	Polimeraza poli(ADP-rybozy)

PBAC	*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*
PD	Progresja choroby (ang. *Progressive Disease*)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*)
PICOS	Populacja (ang. *Population*), interwencja (ang. *Intervention*), komparator (ang. *Comparison*), wyniki zdrowotne (ang. *Outomes*), typ badania (ang. *Study*)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*)
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
pw	Powikłania
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life-Years*)
RCT	Badanie z grupą kontrolną i randomizacją (ang. *randomized controlled trial*)
RECIST	*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*
RS	Brak leczenia podtrzymującego (ang. *routine surveillance)*
RWD	Dane dotyczące efektywności praktycznej (ang. *real world data)*
SMC	Scottish Medicine Consortium
ToMT	Czas na leczeniu podtrzymującym (ang. *time on maintenance treatment*)
TTD	Czas do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*)
TTO	Metoda handlowania czasem (ang. *time-trade-off*)
TWIST	Czas bez objawów i toksyczności (ang. *time without symptoms and toxicity*)
USG	Badanie ultrasonograficzne
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Zejula® (niraparyb) stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związki platyny. Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)".

Metodyka i założenia

Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada kryteriom kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego [32] i obejmuje pacjentki z nawrotowym platynowrażliwym zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48).

W ramach analizy ekonomicznej porównano następujące opcje terapeutyczne:

- niraparyb vs olaparyb (technika analityczna: analiza minimalizacji kosztów),
- niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego platynowrażliwego raka jajnika (technika analityczna: analiza użyteczności kosztów).

W celu oceny opłacalności leczenia raka jajnika, jajowodu i otrzewnej niraparybem wykorzystano model globalny udostępniony przez Wnioskodawcę, wykonany w programie Microsoft Excel®. W modelu uwzględniono najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjentki. Przyjęty w modelu ekonomicznym 40-letni horyzont czasowy, biorąc pod uwagę wyjściowy wiek pacjentek, a także przeżycie całkowite należy uznać za horyzont dożywotni.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Terapia niraparybem będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia (substancje czynne, wizyty kontrolne, monitorowanie i diagnostyka) poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty substancji czynnych: niraparybu, olaparybu substancji stosowanych w chemioterapii po progresji choroby, koszty hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leków, koszty monitorowania terapii, koszty monitorowania pacjentek pozostających bez leczenia podtrzymującego, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, oraz koszty opieki paliatywnej.

Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki analizy

Porównanie niraparyb vs olaparyb

W wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka w horyzoncie dożywotnim terapia produktem Zejula® jest interwencją bardziej kosztowną w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w leczeniu podtrzymującym raka jajnika, jajowodu i otrzewnej (olaparyb w ramach programu lekowego). [redacted]

W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka w horyzoncie dożywotnim terapia produktem Zejula® jest interwencją bardziej kosztowną w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w leczeniu podtrzymującym raka jajnika, jajowodu i otrzewnej (olaparyb w ramach programu lekowego [redacted]

Porównanie niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego

Liczba zyskanych lat życia dla pacjentów leczonych niraparybem wynosi [redacted], a zyskanych lat życia skorygowanych o jakość [redacted]. Obie wartości są znacząco wyższe w porównaniu do chorych pozostających bez leczenia podtrzymującego [redacted]

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie niraparybem wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość oraz wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w leczeniu podtrzymującym raka jajnika, jajowodu i otrzewnej (brak terapii). [redacted]

Wnioski końcowe

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że w porównaniu z obecnym standardem leczenia (olaparyb) w populacji pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, **z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2** (dziedziczną i/lub somatyczną); po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związki platyny stosowanymi interwencjami, terapia produktem Zejula® jest interwencją bardziej kosztowną.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że w porównaniu z obecnym standardem leczenia w populacji pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, **bez obecności mutacji w genie BRCA1 i/lub BRCA2** (dziedzicznej i/lub somatyczne); po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związki platyny stosowanymi interwencjami,, terapia produktem Zejula® znacząco wydłuża przeżycie pacjentów oraz podnosi jakość ich życia. [redacted]

1.ANALIZA EKONOMICZNA

1.1.Metodyka

1.1.1.Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Zejula® (niraparyb) stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związki platyny. Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)". [32].

1.1.2.Regulacje prawne dotyczące przeprowadzenia analizy ekonomicznej

Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit. c Ustawy o refundacji [40] niniejsza analiza ekonomiczna stanowi załącznik w zakresie uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zejula®.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z następującymi aktami prawnymi oraz polskimi wytycznymi przeprowadzenia analiz ekonomicznych wchodzących w skład raportów HTA (ocena technologii medycznych, *ang. health technology assessment*):

- *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [35] (zwanym dalej *Wymaganiami minimalnymi*);
- *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych* [1] (zwanymi dalej *Wytycznymi HTA*).

1.1.3.Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Dla niniejszej analizy problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), wyniki zdrowotne (ang. *outcomes*). Poniżej opisano szczegóły problemu decyzyjnego dla analizy ekonomicznej.

Populacja (P)

Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada kryteriom kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [32]:

1) histologiczne rozpoznanie surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;

2) nawrót w okresie > 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny;
3) chore, które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny (np. karboplatynę, cisplatynę);
4) obiektywna odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1);
5) w przypadku pacjentek po kompletnej wtórnej cytoredukcji wymagane potwierdzenie braku wznowy po leczeniu zawierającym pochodne platyny
6) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG;
7) wiek powyżej 18 roku życia;
8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
    a) stężenie hemoglobiny większe lub równe 9,0 g/dl (5,6mmol/l);
    b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1,5 x 10^9/l;
    c) liczba płytek krwi większa lub równa 100 x 10^9/l;
9) wskaźniki czynności wątroby i nerek:
    a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta);
    b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy (5-krotnie u chorych z przerzutami do wątroby);
    c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi niraparyb (produkt leczniczy Zejula®), stosowany w monoterapii w leczeniu podtrzymującym, podawany doustnie, w dawkach zgodnych z Charakterystyką produktu leczniczego (trzy kapsułki twarde 100 mg raz na dobę: maksymalna dawka dobowa wynosi 300 mg) [4]. Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby.

Zgodnie z aktualnym *Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [31] produkt leczniczy Zejula® nie jest obecnie refundowany.

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Zejula® w ramach programu lekowego: Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48) [32].

Komparator (C) (technologia alternatywna)

Obecnie jedynym refundowanym lekiem stosowanym w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, **z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*** (dziedziczną i/lub somatyczną) jest olaparyb (produkt Lynparza) dostępny w ramach programu lekowego B.80: „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)". [31]

Obecnie w warunkach polskich brak jest terapii aktywnej stosowanej w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, **z brakiem obecności mutacji w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*** (dziedzicznej i/lub somatycznej), zatem komparatorem dla ocenianej interwencji jest brak leczenia, tj. wyłącznie obserwacja pacjentek (ang. *routine surveillance,* RS).

Opis procesu wyboru komparatorów wraz z ich charakterystyką znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [17].

Efekty Zdrowotne (O)

W oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [18] w niniejszej analizie, jako punkty istotne klinicznie możliwe do ujęcia w modelowaniu przebiegu choroby uwzględniono:

- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival,* PFS);
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival,* OS);
- czas trwania leczenia (ang. *time on maintenance treatment*, ToMT), oszacowany w oparciu o krzywe czasu do dyskontynuacji leczenia (ang. *time to discontinuation*, TTD).

Przyjętą w analizie miarą wyników zdrowotnych były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life-Years*) oraz lata życia (ang. *Life Years*, LY).

Dla porównania z brakiem leczenia podtrzymującego (RS) wynikiem analizy ekonomicznej był inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania leczenia niraparybem zamiast leczenia technologiami alternatywnymi stosowanymi w obecnej praktyce klinicznej.

Dla porównania z olaparybem, biorąc pod uwagę zastosowaną technikę analityczną (minimalizacja kosztów), wyniki zdrowotne dla obu porównywanych interwencji są równe.

1.1.4.Zdefiniowanie strategii analitycznej

Zgodnie z *Wytycznymi HTA* [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o dostarczony przez Wnioskodawcę model globalny *Cost-effectiveness model for niraparib for the maintenance treatment of patients with ovarian cancer*. Model ten został dostosowany tak, aby odpowiadał polskiej praktyce klinicznej i warunkom ekonomicznym. W przeprowadzonych wcześniej analizie problemu decyzyjnego oraz analizie klinicznej [18] opisano aktualną polską praktykę kliniczną leczenia chorych w przedmiotowym wskazaniu oraz przedstawiono wybór technologii alternatywnych dla niraparybu, uwzględnionych w raporcie HTA, a także zaprezentowano dowody naukowe w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa niraparybu oraz technologii alternatywnych.

1.1.5. Perspektywa

Zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [35] oraz *Wytycznymi HTA* [1] niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Terapia niraparybem będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców (pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym) dlatego perspektywa wspólna płatników nie została uwzględniona (co jest zgodne z *Wytycznymi HTA* [1]).

1.1.6. Horyzont czasowy

Przyjęty w modelu ekonomicznym 40-letni horyzont czasowy, biorąc pod uwagę wyjściowy wiek pacjentów, a także przeżycie całkowite należy uznać za horyzont dożywotni. Analiza ekonomiczna umożliwia zatem ocenę wszystkich istotnych różnic pomiędzy interwencją ocenianą oraz komparatorami z klinicznego i ekonomicznego punktu widzenia. Przyjęty horyzont jest zgodny zarówno z *Wymaganiami minimalnymi* [35], jak i z *Wytycznymi HTA* [1].

1.1.7. Dyskontowanie

Biorąc pod uwagę, iż przyjęty horyzont czasowy przekroczył rok, w analizie uwzględniono stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 35]. Zgodnie z *Wytycznymi HTA* w ramach analizy wrażliwości testowano brak dyskontowania (0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych) [1].

1.1.8. Technika analityczna

Porównanie niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego platynowrażliwego raka jajnika

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, **bez mutacji w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*** (dziedzicznej i/lub somatycznej); po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA). Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [35] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w postaci analizy użyteczności kosztów, której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu komparatora przez interwencję. Gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów (np. gdy nie jest możliwe uwzględnienie jakości życia stanów związanych z przebiegiem choroby), należy przeprowadzić analizę efektywności kosztów, w której szacuje się koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów, w której wynik wyrażony jest w postaci kosztu inkrementalnego.

Wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [18] wskazują, że terapia niraparybem wiąże się z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w stosunku do obecnej praktyki klinicznej (brak leczenia podtrzymującego), zatem należy przyjąć, że poprawie ulega także jakość życia pacjentów, którzy

dłużej pozostaną w stanie klinicznym bez progresji. Dlatego analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów.

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów był inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku leczenia niraparybem zamiast braku leczenia podtrzymującego w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{technologia\ oceniana} - Koszt_{technologia\ opcjonalna}}{QALY_{technologia\ oceniana} - QALY_{technologia\ opcjonalna}}$$

Porównanie niraparyb vs olaparyb

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, **z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*** (dziedziczną i/lub somatyczną); po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (ang. *Cost-Minimization Analysis*, CMA). Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [35] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w postaci analizy użyteczności kosztów, której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu komparatora przez interwencję. Gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów (np. gdy nie jest możliwe uwzględnienie jakości życia stanów związanych z przebiegiem choroby), należy przeprowadzić analizę efektywności kosztów, w której szacuje się koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów, w której wynik wyrażony jest w postaci kosztu inkrementalnego.

Wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [18] wskazują dla rozpatrywanych punktów końcowych na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią niraparybem a terapią olaparybem. Dlatego analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów.

Wynikiem przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów był koszt inkrementalny wyrażający różnicę kosztów pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami (niraparyb vs olaparyb), w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$Koszt\ inkrementalny = Koszt_{technologia\ oceniana} - Koszt_{technologia\ opcjonalna}$$

Analiza progowa

Przeprowadzono następujące analizy progowe, wyznaczając ceny zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Zejula®, dla których:

- koszt uzyskania dodatkowego roku życia/dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (porównanie niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego platynowrażliwego raka jajnika),
- koszt całkowity na ramieniu interwencji jest równy kosztowi całkowitemu na ramieniu komparatora (porównanie niraparyb vs olaparyb),

- Iloraz kosztów i efektów zdrowotnych interwencji nie jest wyższy od ilorazu kosztów i efektów zdrowotnych komparatora (w związku z zachodzeniem warunków opisanych w art. 13 Ustawy o refundacji leków [40]; porównanie niraparyb vs olaparyb).

Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości (deterministyczną oraz probabilistyczną, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*, PSA), oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami zdrowotnymi, użytecznościami oraz metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności leczenia raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej niraparybem wykorzystano model globalny udostępniony przez Wnioskodawcę, wykonany w programie Microsoft Excel® *Cost-effectiveness model for niraparib for the maintenance treatment of patients with ovarian cancer*. Model uwzględnia najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci.

Technika modelowania została wykorzystana w celu ekstrapolacji danych o skuteczności klinicznej, co z kolei pozwoliło na uzyskanie wyników dotyczących ostatecznych punktów końcowych (śmiertelność i zyskane lata życia). W modelu zastosowanym w analizie wykorzystane zostały wyniki międzynarodowych badań klinicznych oraz dane o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym. Wykorzystanie międzynarodowych danych klinicznych było możliwe, ponieważ w przeciwieństwie do danych ekonomicznych, wyniki badań klinicznych w przypadku większości chorób nie są uważane za specyficzne dla danego kraju.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej u jednego „uśrednionego" pacjenta. Przebieg życia identycznego wyjściowego pacjenta „uśrednionego" został modelowany osobno dla interwencji i komparatora, co pozwoliło oszacować całkowite koszty oraz efekty zdrowotne dla ocenianych interwencji.

Technika modelowania została przyjęta w oparciu o sposób modelowania, jaki Evidence Review Group (ERG) zaprezentowało w ramach oceny NICE opłacalności chemioterapii stosowanych w leczeniu raka jajnika [39], a następnie została użyta w raportach HTA przedłożonych do oceny NICE i SMC [30, 37]. Wykorzystane podejście pozwoliło oszacować wprost średnie wartości PFS i OS, bez konieczności szacowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowotnymi. Okres follow-up w randomizowanym badaniu klinicznym ENGOT-OV16/NOVA [25] nie pozwolił jeszcze na osiągnięcie mediany przeżycia (większość pacjentek w związku z korzystnymi efektami terapii wciąż żyje), zatem oszacowanie wiarygodnych klinicznie krzywych OS w horyzoncie dożywotnim obarczone jest istotną niepewnością, która w znaczący sposób mogłaby wpłynąć na wyniki analizy. W celu uniknięcia powyższych ograniczeń wykorzystano strukturę modelu, która nie wymagała osobnej krzywej przeżycia dla niraparybu, co zmniejszyło niepewność związaną z obliczaniami OS na ramieniu interwencji.

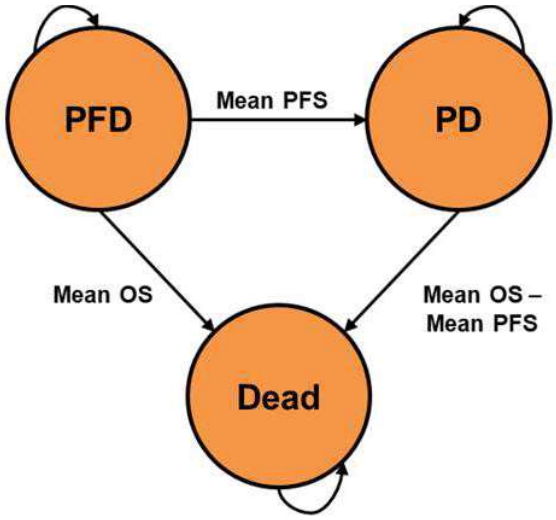
W modelu wyróżniono trzy stany zdrowotne:

- „przeżycie bez progresji" (ang. *progression-free disease,* PFD);
- „progresja choroby" (ang. *progressed disease,* PD*);*
- „zgon" (ang. *dead*).

„Przeżycie bez progresji" jest stanem wyjściowym, w którym chorzy rozpoczynają leczenie podtrzymujące raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej. W kolejnych cyklach modelu pacjenci albo pozostają we wspomnianym stanie zdrowia albo przechodzą do pozostałych w wyniku wystąpienia progresji lub zgonu (odpowiednio do stanu „progresja choroby" lub „zgon"). Z kolei w stanie „progresja choroby" pacjenci pozostają aż do wystąpienia zgonu (nie jest możliwe przejście z powrotem do stanu PFD). „Zgon" jest stanem absorbującym, w którym pacjenci pozostają do końca horyzontu czasowego analizy.

Możliwe przejścia pomiędzy stanami zdrowia w modelu zostały przedstawione na rysunku poniżej:

Rysunek 1. Struktura modelu decyzyjnego



KEY: PFD; progression-free disease, PD; progressed disease, OS; overall survival

W modelu długość cyklu wynosi 28 dni.

Całkowite koszty i QALY dla rozpatrywanych interwencji zostają skalkulowane w oparciu o średnie czasy spędzone w stanach zdrowia PFD i PD. Średni czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla niraparybu oraz braku leczenia podtrzymującego (RS) oszacowano w oparciu o dane z badania ENGOT-OV16/NOVA [25]. Dla olaparybu, zgodnie z przedstawionymi w ramach analizy efektywności klinicznej dowodami naukowymi [18] i zastosowaną techniką analityczną, przyjęto średni PFS równy średniemu PFS ocenianej interwencji. [redacted]

1.2.2.Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- W ramach analizy podstawowej przyjęto 40-letni horyzont czasowy, który należy uznać za dożywotni ze względu na wyjściowy wiek pacjentów, a także na uzyskane przeżycie całkowite;

- W kalkulacjach uwzględniono długość cyklu równą 28 dni;
- W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, w ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- Dane kliniczne dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby oszacowano w oparciu o wyniki badania ENGOT-OVA16/NOVA;

[redacted]

- Przyjęto brak różnic w przeżyciu całkowitym oraz przeżyciu wolnym od progresji choroby pomiędzy niraparybem i olaparybem (wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [18] wskazują dla rozpatrywanych punktów końcowych na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią niraparybem a terapią olaparybem).
- Przyjęto, że po przekroczeniu punktu czasowego [redacted] od rozpoczęcia leczenia brak będzie pacjentek bez progresji choroby oraz pozostających na leczeniu aktywnym (tj. krzywe PFS i TTD przyjmą wartość 0).
- Dawkowanie, długość leczenia niraparybem, składowe monitorowania leczenia przyjęto zgodnie z projektowanym programem lekowym „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)" [32];
- W modelu uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty substancji czynnych: niraparybu, olaparybu, substancji stosowanych w chemioterapii po progresji choroby, koszty hospitalizacji oraz porad ambulatoryjnych związanych z podaniem leków, koszty monitorowania terapii, koszty monitorowania pacjentek pozostających bez leczenia podtrzymującego, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, oraz koszty opieki paliatywnej;
- Przyjęto, że jakość życia pacjentów w stanie bez progresji choroby jest wyższa niż w stanie z progresją;
- Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi [33], przyjęto, że jakość życia pacjentów jest wyższa w przypadku stosowania terapii podtrzymującej (niraparyb, olaparyb), niż w grupie pozostającej wyłącznie na obserwacji (RS).

1.2.3. Walidacja modelu

W modelu istnieje możliwość weryfikacji oraz modyfikacji danych wejściowych oraz wszystkich obliczeń. W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono jego walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Twórcy modelu globalnego przedstawili raport z walidacji wewnętrznej [6].

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia niraparybem w populacji z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorami [18].

Model stanowi integralną część analizy ekonomicznej. W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice pomiędzy wartościami w nim przedstawionymi a wartościami widocznymi w modelu, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.

1.3. Dane wejściowe do modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Charakterystykę wyjściową pacjentów w modelu przyjęto w oparciu o charakterystykę wyjściową populacji włączonej do badania klinicznego ENGOT-OV16/NOVA [25].

1.3.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival,* PFS) uzyskano z badania klinicznego ENGOT-OV16/NOVA [25]. Dane dla PFS w postaci krzywych przeżycia dostępne były z podziałem na populacje:

1) Z obecnością mutacji dziedzicznej w genie BRCA (*gBRCAmut*),
2) Bez obecności mutacji dziedzicznej w genie BRCA (*non-gBRCAmut*).

W ramach dostosowywania modelu do warunków polskich w raporcie Europejskiej Agencji Leków (EMA) [8] zidentyfikowano krzywe PFS z badania ENGOT-OV16/NOVA [25] dla populacji z obecnością mutacji dziedzicznej lub somatycznej w genie BRCA ((*g+s)BRCAmut*). W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej dane dla podgrupy (*g+s)BRCAmut* wykorzystano w porównaniu niraparybu z olaparybem, natomiast dane dla grupy *non-gBRCAmut* w porównaniu niraparybu z brakiem leczenia podtrzymującego.

W celu otrzymania krzywych przeżycia dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera, które umożliwiłyby ekstrapolację danych dla PFS poza horyzont czasowy badania klinicznego, wykorzystano parametryczne krzywe przeżycia (estymowane z użyciem programu R). Rozpatrywano następujące krzywe: wykładniczą, Weibulla, Gompertza, log-logistyczną, log-normalną oraz uogólnioną Gamma. Wyboru krzywej wykorzystanej w wariancie podstawowym analizy dokonano w oparciu o analizę otrzymanych wartości statystycznych kryteriów dopasowania *Akaike Information Criterion* (AIC) oraz *Bayesian Information Criterion* (BIC), (najlepiej dopasowana

krzywa posiada najniższą wartość wymienionych kryteriów) a także ocenę wizualną (w stosunku do danych wejściowych Kaplana-Meiera).

1.3.2.1.Porównanie niraparyb vs olaparyb

Uzasadnienie wyboru najlepiej dopasowanej krzywej do porównania NIR vs OLA

W tabeli poniżej przedstawiono wartości kryteriów AIC i BIC dla subpopulacji (*g+s)BRCAmut* (porównanie niraparybu z olaparybem), dodatkowo zaprezentowano także wartości dla grupy gBRCAmut. Parametry oszacowanych krzywych znajdują się w modelu ekonomicznym (w załączonym arkuszu kalkulacyjnym MS Excel).

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Otrzymane [redacted] wyniki wskazywały równocześnie, że pewien odsetek pacjentek pozostanie bez progresji w długim okresie czasu, co biorąc pod uwagę przebieg rozpatrywanej jednostki chorobowej nie jest możliwe (zgodnie z opinią eksperta klinicznego zaangażowanego w prace nad modelem globalnym), dlatego przyjęto, że po przekroczeniu punktu czasowego [redacted] od rozpoczęcia leczenia brak będzie pacjentek bez progresji choroby, a krzywa przyjmie wartość 0.

Dodatkowo dla ramienia RS wprowadzono ograniczenie, zgodnie z którym w danym cyklu odsetek pacjentek bez progresji choroby nie może być wyższy niż odsetek pacjentek żyjących (sytuacja gdy OS<PFS z matematycznego punktu widzenia nie powinna mieć miejsca).

Na kolejnych rysunkach zaprezentowano parametryczne krzywe przeżycia dla niraparybu i braku leczenia podtrzymującego.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ze względu na wykazany w ramach analizy efektywności klinicznej [18] brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią niraparybem a terapią olaparybem oraz przyjętą technikę analityczną, w modelu założono, że PFS dla olaparybu jest równe PFS niraparybu.

1.3.2.1. Porównanie niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego

Uzasadnienie wyboru najlepiej dopasowanej krzywej dla NIR vs RS

W tabeli poniżej przedstawiono wartości kryteriów AIC i BIC dla subpopulacji non*BRCAmut* (porównanie niraparybu z brakiem leczenia podtrzymującego). Parametry oszacowanych krzywych znajdują się w modelu ekonomicznym (arkusz kalkulacyjny MS Excel).

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Otrzymane wyniki [redacted] wskazywały równocześnie, że pewien odsetek pacjentek pozostanie bez progresji w długim okresie czasu, co biorąc pod uwagę przebieg rozpatrywanej jednostki chorobowej nie jest możliwe (zgodnie z opinią eksperta klinicznego zaangażowanego w prace nad modelem globalnym), dlatego przyjęto, że po przekroczeniu punktu czasowego [redacted] od rozpoczęcia leczenia brak będzie pacjentek bez progresji choroby (a krzywa przyjmie wartość 0).

Dodatkowo dla ramienia RS wprowadzono ograniczenie, zgodnie z którym w danym cyklu odsetek pacjentek bez progresji choroby nie może być wyższy niż odsetek pacjentek żyjących (sytuacja gdy OS<PFS z matematycznego punktu widzenia nie powinna mieć miejsca).

Na kolejnych rysunkach zaprezentowano parametryczne krzywe przeżycia dla niraparybu i braku leczenia podtrzymującego.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1.3.3. Przeżycie całkowite (OS)

Dane raportujące przeżycie całkowite z badania ENGOT-OV16/NOVA [25] obejmują okres obserwacji, który nie pozwolił jeszcze na osiągnięcie mediany przeżycia (większość pacjentek w związku z korzystnymi efektami terapii wciąż żyje), dlatego, biorąc pod uwagę niewystarczającą dojrzałość tych danych, nie mogły one zostać bezpośrednio użyte w celu ekstrapolacji OS. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Podobnie jak w przypadku oszacowań dla PFS z badania ENGOT-OV16/NOVA [25] opisanych w poprzednich rozdziałach przyjęto, że po przekroczeniu punktu czasowego [redacted] od rozpoczęcia leczenia brak będzie pacjentek bez progresji choroby (a krzywa PFS przyjmie wartość 0) oraz wprowadzono ograniczenie, zgodnie z którym w danym cyklu odsetek pacjentek bez progresji choroby nie może być wyższy niż odsetek pacjentek żyjących (sytuacja gdy OS<PFS z matematycznego punktu widzenia nie powinna mieć miejsca).

Na kolejnych rysunkach zaprezentowano parametryczne krzywe przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji dla niraparybu i braku leczenia podtrzymującego.

[redacted]

[redacted]

W kolejnej tabeli zestawiono średnie niezdyskontowane wartości OS i PFS uzyskane w oparciu o przyjęte krzywe przeżycia (z uwzględnieniem przyjętego ograniczenia z punktem odcięcia wynoszącym [redacted] dla PFS[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1.3.3.2.Porównanie niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego

[redacted]

1.3.4.Czas do dyskontynuacji leczenia (TTD)

Czas na leczeniu podtrzymującym (ang. *time on maintenance treatment*, ToMT) oszacowano korzystając z krzywych czasu do dyskontynuacji leczenia (ang. *Time to treatment discontinuation*, TTD) dla niraparybu, które uzyskano z badania klinicznego ENGOT-OV16/NOVA, natomiast dla olaparybu z badania klinicznego Study 19 [23]. Dane dla TTD w postaci krzywych przeżycia dla niraparybu dostępne były z podziałem na populacje:

1) Z obecnością mutacji dziedzicznej w genie BRCA (gBRCAmut),
2) Bez obecności mutacji dziedzicznej w genie BRCA (non-gBRCAmut).

Pierwszą z nich przyjęto do obliczeń w porównaniu z olaparybem, natomiast drugą w porównaniu z brakiem leczenia podtrzymującego.

1.3.4.1.Porównanie niraparyb vs olaparyb

W tabeli poniżej przedstawiono wartości kryteriów AIC i BIC dla subpopulacji *BRCAmut* (porównanie niraparybu z olaparybem). Parametry oszacowanych krzywych znajdują się w modelu ekonomicznym.

[redacted]

[redacted]

Podobnie jak w przypadku oszacowań dla PFS opisanych w poprzednich rozdziałach przyjęto, że po przekroczeniu punktu czasowego [redacted] od rozpoczęcia leczenia brak będzie pacjentek bez progresji choroby (a krzywa TTD przyjmie wartość 0) oraz wprowadzono ograniczenie, zgodnie z którym w danym cyklu odsetek pacjentek otrzymujących leczenie podtrzymujące nie może być wyższy niż odsetek pacjentek żyjących (sytuacja gdy OS<TTD z matematycznego punktu widzenia nie powinna mieć miejsca).

Na kolejnych rysunkach zaprezentowano parametryczne krzywe czasu do dyskontynuacji leczenia dla niraparybu i olaparybu.

[redacted]

[redacted]

1.3.4.1. Porównanie niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego

W tabeli poniżej przedstawiono wartości kryteriów AIC i BIC dla subpopulacji *nonBRCAmut* (porównanie niraparybu z brakiem leczenia podtrzymującego). Parametry oszacowanych krzywych znajdują się w modelu ekonomicznym.

[redacted]

[redacted]

Podobnie jak w przypadku oszacowań dla PFS opisanych w poprzednich rozdziałach przyjęto, że po przekroczeniu punktu czasowego [redacted] od rozpoczęcia leczenia brak będzie pacjentek bez progresji choroby (a krzywa TTD przyjmie wartość 0) oraz wprowadzono ograniczenie, zgodnie z którym w danym cyklu odsetek pacjentek otrzymujących leczenie podtrzymujące nie może być wyższy niż odsetek pacjentek żyjących (sytuacja gdy OS<TTD z matematycznego punktu widzenia nie powinna mieć miejsca).

Model ekonomiczny zawiera również kalkulację krzywych TTD dla RS, jednak biorąc pod uwagę, że w interwencji tej brak jest leczenia aktywnego, w bieżącym dokumencie nie przedstawiono wartości kryteriów statystycznych dla oszacowanych krzywych oraz ich prezentacji graficznej.

Na kolejnych rysunkach zaprezentowano parametryczne krzywe czasu do dyskontynuacji leczenia dla niraparybu.

[redacted]

1.3.5.Zdarzenia niepożądane

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych oszacowano w modelu w oparciu o długookresowe dane z badania ENGOT-OV16/NOVA [25] (stan bazy danych aktualny na 15.08.2017). Uwzględniono przypadki zdarzeń niepożądanych 3 oraz 4 stopnia związanych z leczeniem, które miały miejsce u ≥10% pacjentek na jednym z ramion badania lub dla których różnica pomiędzy niraparybem i brakiem leczenia podtrzymującego (ramię placebo) wynosiła co najmniej 1%. Zdarzenia niepożądane dla niraparybu przyjęte w modelu zebrano z całej populacji z badania ENGOT-OV16/NOVA, bez wyodrębniania grup z obecnością oraz bez obecności mutacji BRCA.

Dla olaparybu ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych oszacowano w modelu w oparciu o wyniki badania Study19, przedstawione w raporcie HTA ocenianym przez NICE [28].

Tabela 10. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia – dane źródłowe

Zdarzenie niepożądane	Niraparyb	Brak leczenia podtrzymującego	Olaparyb
Anemia	25,6%	0,0%	5,4%
Trombocytopenia	34,3%	0,6%	0,0%
Neutropenia	19,9%	1,7%	4,1%
Zmęczenie	8,2%	0,6%	6,8%
Nadciśnienie	8,7%	2,2%	0,0%
Nudności	3,3%	1,1%	1,4%
Wymioty	1,9%	0,6%	2,7%
Leukopenia	6,3%	0,0%	0,0%
Podwyższone stężenie GGTP	3,8%	1,7%	0,0%
Wodonercze	0,0%	1,1%	0,0%

W ramach analizy wrażliwości dla niraparybu i braku leczenia podtrzymującego ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o krótkookresowe dane z badania ENGOT-OV16/NOVA [25] (stan bazy danych aktualny na 20.06.2016), które zostały zestawione poniżej:

Tabela 11. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia – dane źródłowe, analiza wrażliwości

Zdarzenie niepożądane	Niraparyb	Brak leczenia podtrzymującego
Anemia	25,3%	0,0%
Trombocytopenia	33,8%	0,6%
Neutropenia	19,6%	1,7%
Zmęczenie	8,2%	0,6%
Nadciśnienie	8,2%	2,2%
Nudności	3,0%	1,1%
Wymioty	1,9%	0,6%
Leukopenia	0,0%	0,0%
Podwyższone stężenie GGTP	0,0%	0,0%

Zdarzenie niepożądane	Niraparyb	Brak leczenia podtrzymującego
Wodonercze	0,0%	0,0%

1.3.6. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie istotne z przyjętej perspektywy płatnika publicznego:

- koszty substancji czynnych: niraparybu, olaparybu oraz substancji stosowanych w chemioterapii (po progresji choroby);
- koszty porady ambulatoryjnej związanej z podaniem leków (niraparybu, olaparybu);
- koszty monitorowania terapii i diagnostyki w ramach programu lekowego;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty RS;
- koszty monitorowania pacjentek pozostających bez leczenia podtrzymującego;
- koszty podania chemioterapii po nawrocie choroby;
- koszty monitorowania chemioterapii;
- koszt opieki paliatywnej.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegóły oszacowania kosztów jednostkowych przyjętych w modelu.

1.3.6.1. Koszt jednostkowy niraparybu

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat wnioskowanych warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Zejula® (niraparyb).

Tabela 12. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Zejula® (niraparyb)

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej	
Nazwa handlowa[1]	Zejula®	
Nazwa międzynarodowa[1]	Niraparibum	
Postać i dawka produktu leczniczego[1]	Kapsułka twarda 100 mg	
Zawartość opakowania jednostkowego[1]	Opakowanie jednostkowe zawiera **56** kapsułki twarde	Opakowanie jednostkowe zawiera **84** kapsułki twarde
Liczba DDD / opakowanie jednostkowe[2]	Niezdefiniowane przez WHO	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Czy lek stanowi podstawę limitu?[1]	Tak. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Zejula®	
Cena detaliczna (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną)[1]	Nie dotyczy. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Zejula® w ramach programu lekowego.	

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy[1]	Bezpłatnie. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Zejula® w ramach programu lekowego[3].	
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	0,00 PLN	0,00 PLN
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[1] Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zejula®.
[2] W bazie WHO nie podano DDD dla niraparybu (stan na dzień 16.12.2019) [43].
[4] Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [40] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

[redacted]

Średnią całkowitą dawkę niraparybu przypadającą na cykl modelu (28 dni) na pacjenta zaczerpnięto z badania ENGOT-OV16/NOVA [11]. Zgodnie z protokołem badania, dostępne były dane w podziale na grupy: *gBRCAmut* oraz *non-gBRCAmut*. W analizie ekonomicznej dane dla podgrupy *gBRCAmut* wykorzystano w porównaniu niraparybu z olaparybem, natomiast dane dla grupy *non-gBRCAmut* w porównaniu niraparybu z brakiem leczenia podtrzymującego. [redacted]

W celu wyznaczenia kosztu całkowitego terapii z udziałem niraparybu (produkt leczniczy Zejula®) przypadającego na pacjenta na cykl modelu posłużono się następującymi danymi:

- Oszacowanym kosztem 1 mg substancji czynnej niraparyb, zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji (w wariantach z i bez uwzględnienia RSS);
- Średnią całkowitą dawką niraparybu przypadającą na cykl modelu (28 dni) na pacjenta zgodnie z wynikami badania ENGOT-OV16/NOVA [11].

Wyniki kalkulacji zawiera tabela poniżej.

[redacted]

1.3.6.2.Koszt jednostkowy olaparybu

W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe (za 1 mg oraz za 1 opakowanie) olaparybu w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ [31]. Produkt leczniczy Lynparza jest refundowany w ramach istniejącego programu lekowego B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)" i jest dostępny dla pacjentek bezpłatnie [31].

Tabela 15. Koszty jednostkowe olaparybu – Obwieszczenie MZ

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg w opakowaniu	Koszt za mg [PLN]
Olaparibum	Lynparza, kaps. twarde, 50 mg; 448 szt.; EAN: 5902135480052	21 172,32	22 230,94	22 230,94	22 400	0,9925

Dodatkowo, w celu oszacowania efektywnego kosztu z 1 mg olaparybu wykorzystano komunikaty DGL NFZ na temat wielkości i wartości zrefundowanych opakowań za okres styczeń-marzec 2019 rok [21] (były to ostanie dostępne komunikaty zawierające liczbę sprzedanych opakowań, a więc pozwalające w sposób spójny oszacować koszt jednostkowy rozpatrywanej substancji czynnej).

Tabela 16. Koszty jednostkowe olaparybu – komunikat DGL NFZ

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Miesiąc	Liczba zrefundowanych opakowań	Wydatki NFZ na refundację [PLN]	Średni koszt za opakowanie [PLN]	Efektywny koszt za mg [PLN]
Olaparibum	Lynparza, kaps. twarde, 50 mg; 448 szt.; EAN: 5902135480052	Styczeń 2019	110,25	2 078 168,40	18 849,60	0,8415
		Luty 2019	135,75	2 558 749,05	18 849,60	0,8415
		Marzec 2019	113,06	2 131 182,90	18 849,60	0,8415

Pomimo, że dane z komunikatów DGL NFZ obejmują dane z początku poprzedniego roku, to biorąc pod uwagę, że jednostkowy koszt olaparybu oszacowany w oparciu o omawiane źródło jest niższy, niż koszt obliczony na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ, a okres obowiązywania decyzji refundacyjnej obejmuje przedział czasowy od 01.09.2018 do 01.09.2020 (małe prawdopodobieństwo zmiany funkcjonującego instrumentu ryzyka), w wariancie podstawowym analizy przyjęto efektywny koszt olaparybu za mg (0,8415), a koszt obliczony zgodnie z Obwieszczeniem MZ rozpatrywano w ramach analizy wrażliwości. Powyższe dane z komunikatów DGL NFZ wykorzystano również w opracowaniu AOTMiT z grudnia 2019 roku (*Lynparza (olaparyb) we wskazaniu zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych*) [1].

Wielkość średniej dawki dziennej olaparybu oszacowano zgodnie ze wskazaniami polskich ekspertów klinicznych ([redacted], wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w ramach prac nad raportem HTA [3]). W ramach analizy wrażliwości testowano wartości, zaczerpnięte z publikacji przedstawiających wyniki badania Study19: *Public Summary Document* PBAC dla olaparybu (681,20 mg, [34]) oraz *Appraisal Committee 2 Response* w procesie oceny olaparybu przez NICE (662 mg, TA381 [29]).

Tabela 17. Koszt terapii z udziałem produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) na cykl modelu

Wariant	Średnia dawka dzienna [mg]	Średni koszt / cykl modelu z RSS [mg]	Średni koszt / cykl modelu bez RSS [mg]	Źródło danych
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[3]
Analiza wrażliwości	681,2	16 050,43	18 929,65	[34]
Analiza wrażliwości	662,0	15 598,04	18 396,10	[29]

1.3.6.3.Koszty podania niraparybu i olaparybu

Leczenie niraparybem będzie prowadzone w ramach wnioskowanego programu lekowego [32]. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego [4], podobnie jak w wypadku olaparybu – dostępnego w istniejącym programie lekowym [31], zalecana dawka produktu leczniczego Zejula® jest podawana doustnie (przy czym niraparyb wymaga podania jedynie raz na dobę). W niniejszej analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci przyjmują lek w warunkach domowych (po wcześniejszym wydaniu leku w trybie ambulatoryjnym). W modelu założono, iż pacjent otrzymujący leczenie niraparybem lub olaparybem będzie wymagał porady ambulatoryjnej raz na trzy cykle modelu (tj. co 12 tygodni). Koszt porady związanej z leczeniem niraparybem i olaparybem w ramach programu lekowego wyznaczono w oparciu o *Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe* [56].

Tabela 18. Koszty jednostkowe porady ambulatoryjnej związanej z leczeniem niraparybem lub olaparybem w ramach programu lekowego

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa /osobodzień	Średnia cena/punkt*	Koszt	Źródło
03.0000.380.02 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 pkt	1,00 PLN/pkt	108,16 PLN	[56]

* przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN

1.3.6.4. Koszty monitorowania terapii i diagnostyki w ramach programu lekowego

Zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego [32] przy kwalifikacji do leczenia niraparybem wykonywane są następujące badania:

1) potwierdzenie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie schematem chemioterapii zawierającym pochodne platyny zastosowanym w fazie nawrotu (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1)
    a) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;
2) morfologia krwi z rozmazem;
3) oznaczenie w surowicy stężenia:
    a) kreatyniny,
    b) bilirubiny;
    c) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT),
    d) oznaczenie stężenia CA125;
4) test ciążowy (u kobiet w okresie prokreacyjnym, u których nie wykonano radykalnego wycięcia narządu rodnego);
5) inne badania w razie wskazań klinicznych.

Zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego [32] monitorowanie bezpieczeństwa leczenia niraparybem polega na wykonywaniu następujących badań nie rzadziej niż 1 raz w miesiącu:

1) morfologia krwi z rozmazem (w pierwszym miesiącu leczenia zaleca się kontrolę morfologii krwi raz na tydzień i w razie konieczności modyfikację dawkowania. Po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia zaleca się kontrolę morfologii raz na miesiąc, a następnie w regularnych odstępach czasu);
2) oznaczenie stężenia w surowicy:
    a) kreatyniny,
    b) bilirubiny;
    c) oznaczenie stężenia CA125;
    d) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT),
    e) inne badanie w razie wskazań klinicznych.

Monitorowanie skuteczności leczenia niraparybem polega na (zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego [32]) wykonaniu:

1) badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych co 3 miesiące;
2) oznaczenia stężenia CA125 nie rzadziej niż raz w miesiącu;
3) innych badań w razie wskazań klinicznych.

Poza powyższym schematem badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wykonuje się:

1) przy wzroście stężenia CA125 - stwierdzonym w dwóch kolejnych oznaczeniach w odstępie minimum 7 dni, przekraczającym 2-krotną wartości nadiru (u chorych z wartością wyjściową poza zakresem normy) lub 2-krotnie górną granicę normy;
2) w razie wskazań klinicznych.

Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. [32]

Zakres badań wymienionych we wnioskowanym programie lekowym pokrywa się z zakresem badań wskazanych w istniejącym programie dla olaparybu [31]. Projektowany program lekowy zawiera kilka odmiennych zapisów w stosunku do obecnego, lecz mają one głównie charakter doprecyzowujący częstotliwość wykonywanych badań.

W związku z powyższym koszty związane z monitorowaniem terapii niraparybem przyjęto na podstawie rocznego ryczałtu za diagnostykę w istniejącym programie lekowym leczenia podtrzymującego olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (3 046 PLN [56]). Koszt jednostkowy przedstawiono w poniższej tabeli. Przyjęto wartość punktu na poziomie 1 PLN.

Tabela 19. Oszacowanie kosztu badań diagnostycznych i monitorujących w ramach programu lekowego dla niraparybu i olaparybu

Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [punkty]	Średnia cena/punkt*	Koszt [PLN]	Koszt na cykl modelu [PLN][1]
Diagnostyka w programie leczenia podtrzymującego olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej	3 046	1,00 PLN/pkt	3 046	233,67

* przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN

1.3.6.5.Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z opisem zaprezentowanym w rozdziale 1.3.5 w modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane. W celu identyfikacji kosztów leczenia tych zdarzeń, w ramach badania ankietowego przeprowadzonego w związku z pracami nad raportem HTA 6 ekspertów klinicznych wskazało tryb leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych. [redacted]

Koszty hospitalizacji związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o koszty grup JGP:

- Leczenie zachowawcze nowotworów złośliwych układu rozrodczego z pw > 4 dni (M28),
- Leczenie zachowawcze nowotworów złośliwych układu rozrodczego bez pw (M29).

W wariancie podstawowym analizy przyjęto średni koszt z obu wymienionych grup (uwzględniono także grupę dedykowaną leczeniu nowotworów złośliwych układu rozrodczego bez powikłań, mając na uwadze, że część zdarzeń niepożądanych takich jak trombocytopenia, neutropenia, nudności czy leukopenia została zakwalifikowana jako zdarzenia 3 stopnia), natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano warianty z kosztem leczenia równym wycenie wyłącznie grupy M28 oraz wyłącznie grupy M29.

Tabela 20. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa hospitalizacja	Średnia cena/punkt*	Koszt	Źródło
Leczenie zachowawcze nowotworów złośliwych układu rozrodczego z pw > 4 dni (grupa JGP M28) (5.51.01.0012028)	4 568 pkt	1,00 PLN/pkt	4 568 PLN	Katalog grup [47]
Leczenie zachowawcze nowotworów złośliwych układu rozrodczego bez pw (grupa JGP M29) (5.51.01.0012029)	1 894 pkt	1,00 PLN/pkt	1 894 PLN	

* przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN

W analizie założono, że koszt leczenia zmęczenia zawiera się w koszcie porady ambulatoryjnej 1-go typu:

Tabela 21. Koszty jednostkowe leczenia zmęczenia

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena/punkt*	Koszt	Źródło
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (grupa W11) (5.30.00.0000011)	34 pkt	1,00 PLN/pkt	34 PLN	Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [55]

* przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN

Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przyjętych w analizie zawiera kolejna tabela:

Tabela 22. Koszty leczenia działań niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt [PLN]		
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Anemia	3 231	1 894	4 568
Trombocytopenia	3 231	1 894	4 568
Neutropenia	3 231	1 894	4 568
Zmęczenie	34	34	34
Nadciśnienie	3 231	1 894	4 568
Nudności	3 231	1 894	4 568
Wymioty	3 231	1 894	4 568
Leukopenia	3 231	1 894	4 568
Podwyższone stężenie GGTP	3 231	1 894	4 568
Wodonercze	3 231	1 894	4 568

[redacted]

1.3.6.6.Koszty obserwacji pacjentek

Dla komparatora zdefiniowanego jako wyłącznie obserwacja pacjentek (RS) brak jest podtrzymującego leczenia aktywnego, dlatego w tej grupie chorych, aż do momentu wystąpienia progresji choroby brak jest koszów związanych z terapią. Pacjentki z tej populacji objęte są monitorowaniem stanu zdrowia, co jest związane z kosztami monitorowania.

1.3.6.7.Koszty monitorowania pacjentek pozostających bez leczenia podtrzymującego

Koszty monitorowania pacjentek pozostających bez leczenia podtrzymującego naliczane są w przypadku pacjentek:

- Objętych wyłącznie obserwacją (ramię RS modelu),
- Które zakończyły leczenie niraparybem bądź olaparybem i nie wystąpiła u nich progresja choroby,
- Po progresji choroby po zakończeniu kolejnej linii chemioterapii.

[redacted]

W analizie założono, że koszt porady kontrolnej zawiera się w koszcie porady ambulatoryjnej 3-go typu, dla rozliczenia której konieczne jest wykazanie co najmniej 2 procedur z listy W2. Oba badania przeprowadzane w ramach kontroli (*Antygen CA 125 (CA125)* ICD-9 I41 oraz *USG transwaginalne* ICD-9 88.764) znajdują się na liście *W2 Badania dodatkowe - grupa 1*.

Tabela 23. Koszty jednostkowe porady ambulatoryjnej kontrolnej

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena/punkt*	Koszt	Źródło
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu (grupa W13) (5.30.00.0000013)	125 pkt	1,00 PLN/pkt	125 PLN	Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [55]

* przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN

1.3.6.8.Koszt jednostkowy chemioterapii po progresji choroby

W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe (za 1 mg oraz rzeczywisty koszt za 1 mg) substancji czynnych stosowanych w chemioterapii po progresji choroby.

Koszty obliczone w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ [31] przyjęto jako koszty produktów stanowiących podstawę limitu dla danej substancji czynnej (karboplatyna, paklitaksel, cisplatyna, pegylowana doksorubicyna liposomalna, gemcytabina oraz topotekan). Rzeczywiste koszty jednostkowe poszczególnych substancji pozyskano z danych DGL NFZ na temat średniego kosztu rozliczania wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [20] z wyjątkiem pegylowanej doksorubicyny liposomalnej, dla której oparto się na komunikatach DGL o wielkości i wartości zrefundowanych opakowań za okres styczeń-marzec 2019 roku [21].

Tabela 24. Zestawienie produktów wyznaczających podstawę limitu finansowania substancji czynnych stosowanych w chemioterapii

Substancja	Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg w opakowaniu
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml, 05909990816187	182,57	182,57	600
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml, 05909990958481	9,48	9,48	10
Pegylowana doksorubicyna liposomalna	Caelyx / Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml, 5909990983018	1536,00	1536,00	20
Gemcytabina	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.po 5 ml, 05909990870998	28,35	28,35	200
Paklitaksel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol.po 5 ml, 05909990018383	34,02	34,02	30
Topotekan	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml, 05909990924684	294,84	294,84	4

Tabela 25. Koszty jednostkowe (za 1 mg) substancji włączonych do analizy

Substancja czynna	Forma podania	Koszt za mg [PLN] na podstawie Obwieszczenia MZ (dla produktu, który wyznacza podstawę limitu)	Efektywny ważony koszt za mg [PLN]
karboplatyna	i.v.	0,30	0,23
cisplatyna	i.v.	0,95	0,52
pegylowana doksorubicyna liposomalna	i.v.	76,80	33,43
gemcytabina	i.v.	0,14	0,05
paklitaksel	i.v.	1,13	0,39
topotekan	i.v.	73,71	61,83

W wariancie podstawowym analizy przyjęto efektywne koszty substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, a koszty obliczone zgodnie z Obwieszczeniem MZ rozpatrywano w ramach analizy wrażliwości.

Schematy chemioterapii stosowane po progresji choroby w warunkach polskich zidentyfikowano zgodnie z opinią 6 polskich ekspertów klinicznych (badanie ankietowe [3]). W analizie założono, że rozkład podany przez ekspertów dla olaparybu będzie jednakowy dla ocenianej interwencji (obie substancje czynne są inhibitorami PARP).

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dane o zużyciu zasobów dla poszczególnych schematów chemioterapii przyjęto również w oparciu o opinię polskich ekspertów klinicznych (badanie ankietowe [3]).

[redacted]

[redacted]						
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

1.3.6.1.Koszty podania chemioterapii

Koszt hospitalizacji związany z podaniem chemioterapii przyjęto w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Jednostkowe koszty związane z podaniem chemioterapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z leczeniem chemioterapią

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa /osobodzień	Średnia cena/punkt*	Koszt	Źródło
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A (5.08.05.0000175) (jeden dzień)	389,92 pkt	1,00 PLN/pkt	389,92 PLN	[49]
Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (5.08.05.0000171)	557,02 pkt [dni 1-3] 501,32 pkt [dni 4 i kolejne]	1,00 PLN/pkt	557,02 PLN [dni 1-3] 501,32 PLN [dni 4 i kolejne]	[49]

* przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN

Wszystkie schematy chemioterapii wymienione przez ekspertów klinicznych z wyjątkiem topotekanu podawanego w monoterapii wymagają jednego podania leków na cykl, w związku z powyższym przyjęto dla nich koszt podania równy kosztowi hospitalizacji jednego dnia (389,92 PLN). Dla topotekanu podanie ma miejsce w pierwszych pięciu dniach cyklu, w związku z czym, zachowując zasadę, że pierwszy i ostatni dzień jest liczony jako jeden dzień, w celu kalkulacji kosztu podania leku zsumowano koszty świadczenia Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie dla pierwszych czterech dni (łącznie 2 172,38 PLN).

1.3.6.2.Koszty monitorowania chemioterapii

W modelu przyjęto, że monitorowanie chemioterapii po progresji choroby będzie rozliczane świadczeniem okresowa ocena skuteczności chemioterapii, którego koszt jednostkowy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Koszt monitorowania chemioterapii po progresji choroby

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena /punkt*	Koszt/świadczenie	Koszt/cykl	Źródło
5.08.05.0000008 Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 pkt	1,00 PLN	270,40 PLN	248,92 PLN	[50]

1.3.6.3.Koszt opieki paliatywnej

W ramach niniejszej analizy uwzględniono ponadto koszty opieki hospicyjnej, przeznaczonej przede wszystkim dla pacjentów z trudnymi do kontroli objawami, bez nadziei na wyleczenie, w schyłkowym okresie życia.

Przyjęto średni czas pobytu w hospicjum osób w terminalnej fazie choroby nowotworowej wynoszący 15,7 dnia, zgodnie z pracą *Sałamacha 2004* [36]. Poniżej przedstawiono kalkulację kosztu opieki terminalnej.

Tabela 31. Koszty jednostkowy opieki terminalnej

Nazwa zakresu świadczenia (kod zakresu świadczeń)	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa	Wartość 1 punktu rozliczeniowego [PLN]	Liczba dni pobytu w hospicjum	Średni koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (15.4180.021.02)	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	6,10	56,19	15,7	5 381,32 (= 6,1 × 56,19 x 15,7)	[16, 36, 46]

* http://www.aotm.gov.pl/www/obwieszczenie-w-sprawie-taryf-swiadczen-gwarantowanych-w-rodzaju-w-rodzaju-opieka-paliatywna-i-hospicyjna/

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano warianty, w których średni czas pobytu w hospicjum wynosi 7 dni oraz 21 dni (koszty świadczenia będą równe odpowiednio 2 399,31 PLN oraz 7 197,94 PLN).

1.3.7. Użyteczności

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed, Cochrane* oraz *CRD.* Szczegółowy opis wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.2. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono m.in. użyteczności w populacji docelowej w publikacji Havrilesky 2009 [14], wykorzystane w analizie wrażliwości.

W analizie dane dotyczące jakości życia zależnej od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) zaczerpnięto z badania ENGOT-OV16/NOVA (*Tesaro Data on File*). Użyteczności określono za pomocą 3-wymiarowej wersji kwestionariusza EuroQol: EQ-5D-3L.

Podczas badania ENGOT-OV16/NOVA pacjenci wypełnili kwestionariusz EQ-5D-5L po każdych 2 cyklach leczenia do cyklu 14, a następnie co 3 cykle. Jeśli pacjent przerwał leczenie, przeprowadzano ocenę w momencie przerwania leczenia oraz 8 tygodni (± 2 tygodnie) później, niezależnie od dalszego leczenia. Dane z kwestionariusza EQ-5D-5L zebrane z badania ENGOT-OV16/NOVA zostały następnie zmapowane do EQ-5D-3L.

Podsumowanie badania klinicznego oraz zmapowane użyteczności przedstawia tabela:

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Zgodnie ze strukturą modelu, żyjących pacjentów można przyporządkować do dwóch stanów zdrowotnych: przeżycie bez progresji (PFD) lub progresja choroby (PD). W stanie PFD pacjentki otrzymują leczenie podtrzymujące, mogą doświadczać występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem podtrzymującym oraz są monitorowanie. Po wystąpieniu progresji pacjentki otrzymują kolejną linię chemioterapii, objęte zostają monitorowaniem stanu zdrowia oraz w przypadku pogorszenia choroby opieką terminalną. Objęcie chorych opieką terminalną ma duży wpływ na jakość życia, a rokowanie jest bardzo złe. Można to dodatkowo potwierdzić, porównując użyteczności dla stanu po progresji z badań ENGOT-OV16/NOVA oraz Study 19: obie użyteczności maja zbliżoną wielkość (0,719 dla niraparybu i 0,718 dla olaparybu) i są znacznie niższe, niż ich odpowiedniki przed progresją choroby. Sugeruje to, że progresja choroby ma duży wpływ na jakość życia pacjenta. Dlatego kluczowe jest, aby za pomocą dostępnego leczenia podtrzymującego przedłużać przeżycie pacjentów bez progresji tak długo, jak to możliwe.

Użyteczności związane ze stanem zdrowia zaimplementowane w analizie podstawowej w modelu przestawiono w kolejnej tabeli. Zakłada się, że użyteczności są stałe w horyzoncie dożywotnim. Pacjentki przyjmujące niraparyb mają wyższą jakość życia zarówno przed progresją, jak i po progresji w porównaniu z brakiem terapii podtrzymującej. Potwierdzają to wyniki publikacji Oza 2018 [33] wskazujące, że w grupie bez progresji choroby odsetek pacjentek odczuwających brak energii lub zmęczenie zmniejszał się z upływem czasu w stosunku do wartości wyjściowej w ramieniu niraparybu (zmniejszenie objawów związanych z wcześniej otrzymaną chemioterapią). Ponadto wyższy odsetek pacjentek na ramieniu placebo zgłaszał ból w porównaniu z ramieniem niraparybu [33]. Dlatego wariant podstawowy niniejszej analizy zakłada użyteczności specyficzne dla danej interwencji. Dla porównania z olaparybem, w populacji z obecnością mutacji BRCA, w związku z przyjętą techniką analityczną założono, że użyteczności dla olaparybu i niraparybu pozostają na takim samym poziomie (brak różnic w skuteczności leków).

Tabela 33. Wartości użyteczności w analizie ekonomicznej

Interwencja, stan zdrowotny	Użyteczność (SE)
Niraparyb PFD	0,812 (0,004)
Niraparyb PD	0,728 (0,015)
Brak leczenia podtrzymującego PFD	0,770 (0,008)
Brak leczenia podtrzymującego PD	0,705 (0,019)
Olaparyb PFD	0,812*
Olaparyb PD	0,728*

* przyjęto wartość równą użyteczności dla niraparybu

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano warianty w których przyjęto:

- Brak różnicowania użyteczności ze względu na otrzymywane leczenie,
- Zmniejszenie użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi (zgodnie z danymi z literatury [14])
- Zmniejszenie użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi (zgodnie z wynikami badania ENGOT-OV16/NOVA)

[redacted]

W analizie założono, że tylko zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, stopnia ≥3 będą miały wpływ na jakość życia pacjentów związaną ze zdrowiem.

Do obliczenia spadku użyteczności związanego ze zdarzeniami niepożądanymi na podstawie danych z badania ENGOT-OV16/NOVA wykorzystano dane dotyczące populacji ITT. Uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane stopnia ≥3: nudności, wymioty, małopłytkowość, zmęczenie, niedokrwistość, nadciśnienie oraz neutropenię. Spośród spadków użyteczności tylko nudności, niedokrwistość i nadciśnienie były istotne statystycznie, w związku z czym wszystkie pozostałe zdarzenia niepożądane zostały usunięte z analizy regresji metodą stopniowej selekcji zmiennych. Ponadto szacowane utraty użyteczności wskazują, że niedokrwistość i nadciśnienie nie są związane ze zmniejszeniem użyteczności. Jedynie nudności są związane z utratą użyteczności (ponieważ jest to jedyna wartość ujemna).

Tabela 34. Spadek użyteczności spowodowany zdarzeniami niepożądanymi ≥3 stopnia w badaniu ENGOT-OV16/NOVA

Zdarzenie niepożądane	EQ-5D-3L	
	Spadek użyteczności (błąd standardowy)	Wartość p
Nudności	[redacted]	[redacted]
Wymioty	[redacted]	[redacted]
Nadciśnienie	[redacted]	[redacted]

Należy pamiętać, że jeżeli spadek użyteczności wynikający z nudności zostanie uwzględniony w przypadku stanów bez progresji i po progresji choroby, spowoduje to, że pacjentki z ramienia niraparybu będą doświadczać niższej jakości życia w porównaniu z ramieniem braku leczenia podtrzymującego. Sytuacja ta nie znajduje potwierdzenia w dowodach pochodzących z badania ENGOT-OV16/NOVA ([25] oraz [33]), zgodnie z którymi pacjentki przyjmujące niraparyb mają wyższą jakość życia.

Zmniejszenie użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi zgodnie z danymi z literatury oszacowano w oparciu o wyniki publikacji Havrilesky 2009 [14]. Jest to badanie jakości życia u pacjentek z rakiem jajnika zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury. Havrilesky 2009 [14] raportuje użyteczności uzyskane w oparciu o metodę handlowania czasem (ang. *time-trade-off*, TTO): wyjściową ocenę użyteczności (0,83, remisja kliniczna) dla pacjentek z rakiem jajnika oraz użyteczność u pacjentek doświadczających zmęczenia (0,66), nudności (0,60) i wymiotów (0,60) stopnia 3-4. Aby obliczyć spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi, wynik użyteczności dla danego zdarzenia niepożądanego odjęto od wyniku wyjściowego. Założono, że pozostałe bezobjawowe zdarzenia niepożądane (niedokrwistość, trombocytopenia, neutropenia i nadciśnienie) nie będą powodowały zmniejszenia użyteczności. Wskazują na to także wyniki badania Oza 2018 [33], w którym oceniono wpływ toksyczności hematologicznej (dla najczęstszych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4: trombocytopenii, niedokrwistości i neutropenii) na jakość życia związaną ze stanem zdrowia. Stwierdzono, że hematologiczne zdarzenia niepożądane nie mają znaczącego negatywnego wpływu na jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-5L, EQ-5D-5L-VAS i FOSI w ramach badania ENGOT-OV16/NOVA. Ponadto analiza okresów bez objawów i toksyczności (ang. *time without symptoms and toxicity*, TWiST) wykazała również, że leczenie niraparybem przyniosło poprawę średniego TWiST w porównaniu z placebo, zatem pacjentki otrzymujące niraparyb w ramach badania ENGOT-OV16/NOVA spędziły więcej czasu w stanie bez toksyczności w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi placebo [33].

Średnie wartości spadku użyteczności przyjęte w modelu wraz ze źródłami danych zawiera poniższa tabela

Tabela 35. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem AE

Zdarzenie niepożądane	Średnia wartość spadku użyteczności	
	ENGOT-OV16/NOVA	Havrilesky 2009 [14]
Anemia	[redacted]	0,000
Trombocytopenia	[redacted]	0,000
Neutropenia	[redacted]	0,000
Zmęczenie	[redacted]	0,170
Nadciśnienie	[redacted]	0,000
Nudności	[redacted]	0,230
Wymioty	[redacted]	0,230
Leukopenia	[redacted]	0,000
Podwyższone stężenie GGTP	[redacted]	0,000
Wodonercze	[redacted]	0,000

1.3.8.Zestawienie parametrów modelu

1.3.8.1.Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy, których zestawienie przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 36. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości: porównanie niraparyb vs olaparyb

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Rozkład parametryczny dla PFS: niraparyb	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rozkład parametryczny dla OS: RS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rozkład parametryczny dla TTD: niraparyb	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rozkład parametryczny dla TTD: olaparyb	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ograniczenie czasowe dla PFS i TTD (olaparyb, niraparyb, RS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OS benefit:PFS benefit	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych	ENGOT-OV16/NOVA: zamknięcie bazy danych: 15.09.2017 (Tabela 10)	ENGOT-OV16/NOVA: zamknięcie bazy danych: 20.06.2016 (Tabela 11)	Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o krótkookresowe dane z badania ENGOT-OV16/NOVA [25]

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Tabela 22	Tabela 22 (wariant minimalny) Tabela 22 (wariant maksymalny)	W wariancie podstawowym przyjęto średni koszt z grup JGP M28 oraz M29, w ramach analizy wrażliwości testowano warianty z kosztem leczenia równym wycenie wyłącznie grupy M28 oraz wyłącznie grupy M29
Koszty leczenia paliatywnego	5 381,32	2 399,31 7 197,94	Przyjęto średni czas pobytu w hospicjum wynoszący 15,7 [36] W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano warianty, w których średni czas pobytu wynosi 7 dni oraz 21 dni.
Źródło kosztów jednostkowych olaparybu i chemioterapii	Dane NFZ [21, 20]	Obwieszczenie MZ [31]	W analizie wrażliwości koszty jednostkowe oszacowano na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ [31]
Dawka dzienna olaparybu [mg]	[redacted]	681,2 662,0	Wielkość średniej dawki dziennej olaparybu oszacowano zgodnie ze wskazaniami polskich ekspertów klinicznych [3]. W ramach analizy wrażliwości testowano wartości zaczerpnięte z: *Public Summary Document* PBAC dla olaparybu [34] oraz *Appraisal Committee 2 Response* (TA381) [29]
TTD dla olaparybu = TTD dla niraparybu	Nie	Tak	W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym odsetki pacjentek pozostających na leczeniu podtrzymującym są równe dla interwencji i komparatora
Stopy dyskontowe	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	0% (brak dyskontowania)	[35]
Powierzchnia ciała	1,80	1,73	W analizie wrażliwości przyjęto BSA na podstawie posteru Wallington [42] (grupa z rakiem jajnika)

Tabela 37. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości: porównanie niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Rozkład parametryczny dla PFS: niraparyb i RS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rozkład parametryczny dla OS: RS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rozkład parametryczny dla TTD: niraparyb	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ograniczenie czasowe dla PFS i TTD (niraparyb, RS)	[redacted]	[redacted] [redacted]	[redacted]
OS benefit/PFS benefit	[redacted]	[redacted] [redacted]	[redacted]
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych	ENGOT-OV16/NOVA: zamknięcie bazy danych: 15.09.2017 (Tabela 10)	ENGOT-OV16/NOVA: zamknięcie bazy danych: 20.06.2016 (Tabela 11)	Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o krótkookresowe dane z badania ENGOT-OV16/NOVA [25]
Użyteczności	Tabela 33	Tabela 32	Brak różnicowania użyteczności ze względu na otrzymywane leczenie w analizie wrażliwości
Spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Brak Brak	Tabela 35 Tabela 35	W analizie podstawowej przyjęto, że specyficzne dla danej interwencji użyteczności uwzględniają występowanie zdarzeń niepożądanych. W analizie wrażliwości dodatkowo wprowadzono *disutility*

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
			związane z takimi zdarzeniami w oparciu o Havrilesky 2009 [93] oraz ENGOT-OV16/NOVA
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Tabela 22	Tabela 22 (wariant minimalny) Tabela 22 (wariant maksymalny)	W wariancie podstawowym przyjęto średni koszt z grup JGP M28 oraz M29, w ramach analizy wrażliwości testowano warianty z kosztem leczenia równym wycenie wyłącznie grupy M28 oraz wyłącznie grupy M29
Koszty leczenia paliatywnego	5 381,32	2 399,31 7 197,94	Przyjęto średni czas pobytu w hospicjum wynoszący 15,7 [36] W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano warianty, w których średni czas pobytu wynosi 7 dni oraz 21 dni.
Źródło kosztów jednostkowych chemioterapii	Dane NFZ [21, 20]	Obwieszczenie MZ [31]	W analizie wrażliwości koszty jednostkowe oszacowano na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ [31]
Stopy dyskontowe	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	0% (brak dyskontowania)	[35]
Powierzchnia ciała	1,80	1,73	W analizie wrażliwości przyjęto BSA na podstawie posteru Wallington [42] (grupa z rakiem jajnika)

1.3.8.2.Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

Wyniki analizy opierają się na stałych, deterministycznych oszacowaniach dla każdego niepewnego parametru wejściowego. W probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) punktowe oszacowanie parametrów wejściowych wykorzystanych w analizie podstawowej zostaje zastąpione poprzez użycie rozkładów prawdopodobieństwa. W związku z tym, za każdym razem gdy model jest uruchamiany, wybierane są losowe wartości z zadanego rozkładu i obliczany jest nowy ICUR. Rozkład wartości współczynnika ICUR z wielu powtórzeń pozwala na oszacowanie niepewności.

Lista zmiennych testowanych w ramach analizy PSA wraz z przypisanymi rozkładami i parametrami została przedstawiona w tabeli poniżej. Dla parametrów dotyczących kosztów i zużycia zasobów oraz zdarzeń niepożądanych przyjęto wartość błędu standardowego wynoszącą 20% wartości średniej, natomiast dla użyteczności zgodnie z wartościami przedstawionymi w rozdziale 1.3.7.

Tabela 38. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości

Parametr	Średnia	Rozkład PSA	Uzasadnienie (PSA)
OS, PFS, TTD - krzywe przeżycia: *BRCAmut*			
Średnie PFS dla niraparybu			
Średnie OS dla niraparybu			
Średni czas na leczeniu podtrzymującym dla niraparybu			
Średnie OS dla rutynowej obserwacji			
Średnie PFS dla olaparybu			
Średnie OS dla olaparybu			
Średni czas na leczeniu podtrzymującym dla olaparybu			
OS, PFS, TTD - krzywe przeżycia: *nonBRCAmut*			
Średnie PFS dla niraparybu			
Średnie OS dla niraparybu			
Średni czas na leczeniu podtrzymującym dla niraparybu			
Średnie PFS dla rutynowej obserwacji			
Średnie OS dla rutynowej obserwacji			
Zdarzenia niepożądane			
Niraparyb – nudności	3,27%	Beta	
Niraparyb – małopłytkowość	34,33%	Beta	
Niraparyb – zmęczenie	8,17%	Beta	
Niraparyb – niedokrwistość	25,61%	Beta	
Niraparyb – wymioty	1,91%	Beta	
Niraparyb – neutropenia	19,89%	Beta	
Niraparyb – nadciśnienie	8,72%	Beta	

Parametr	Średnia	Rozkład PSA	Uzasadnienie (PSA)
Niraparyb – leukopenia	6,27%	Beta	
Niraparyb – podwyższone GGTP	3,81%	Beta	
Niraparyb – wodonercze	0,00%	Beta	
Rutynowa obserwacja – nudności	1,12%	Beta	
Rutynowa obserwacja – małopłytkowość	0,56%	Beta	
Rutynowa obserwacja – zmęczenie	0,56%	Beta	
Rutynowa obserwacja – niedokrwistość	0,00%	Beta	
Rutynowa obserwacja – wymioty	0,56%	Beta	
Rutynowa obserwacja – neutropenia	1,68%	Beta	
Rutynowa obserwacja – nadciśnienie	2,23%	Beta	
Rutynowa obserwacja – leukopenia	0,00%	Beta	
Rutynowa obserwacja – podwyższone GGTP	1,68%	Beta	
Rutynowa obserwacja – wodonercze	1,12%	Beta	
Olaparyb – nudności	1,35%	Beta	
Olaparyb – małopłytkowość	0,00%	Beta	
Olaparyb – zmęczenie	6,76%	Beta	
Olaparyb – niedokrwistość	5,41%	Beta	
Olaparyb – wymioty	2,70%	Beta	
Olaparyb – neutropenia	4,05%	Beta	
Olaparyb – nadciśnienie	0,00%	Beta	
Olaparyb – leukopenia	0,00%	Beta	
Olaparyb – podwyższone GGTP	0,00%	Beta	
Olaparyb – wodonercze	0,00%	Beta	
Użyteczności			
PFD dla niraparybu	0,812	Beta	
PD dla niraparybu	0,728	Beta	
PFD dla rutynowej obserwacji	0,770	Beta	[redacted]
PD dla rutynowej obserwacji	0,705	Beta	
PFD dla olaparybu	0,812	Beta	
PD dla olaparybu	0,728	Beta	
Koszty i zużycie zasobów			
Wizyta w poradni (konsultacja onkologiczna) – cykl 1.i 2.	1	Gamma	
Wizyta w poradni (konsultacja onkologiczna) – kolejne cykle	0,31	Gamma	[redacted]
Niedokrwistość	3 231,00	Gamma	
Małopłytkowość	3 231,00	Gamma	
Neutropenia	3 231,00	Gamma	

Parametr	Średnia	Rozkład PSA	Uzasadnienie (PSA)
Zmęczenie	34,00	Gamma	
Nadciśnienie	3 231,00	Gamma	
Nudności	3 231,00	Gamma	
Wymioty	3 231,00	Gamma	
Leukopenia	3 231,00	Gamma	
Podwyższone GGTP	3 231,00	Gamma	
Wodonercze	3 231,00	Gamma	
Koszty opieki paliatywnej	5 381,32	Gamma	

1.4.Analiza progowa – zakres oszacowań

1.4.1.Porównanie niraparyb vs olaparyb

Biorąc pod uwagę brak różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przeprowadzono oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym różnica pomiędzy kosztem całkowitym na ramieniu niraparybu i kosztem całkowitym na ramieniu olaparybu jest równa zero.

Dodatkowo zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [40], dlatego przeprowadzono także:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość;
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość;
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.

Ze względu na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów), tak skalkulowana cena progowa jest równa cenie progowej, dla której różnica pomiędzy kosztem całkowitym na ramieniu niraparybu i kosztem całkowitym na ramieniu olaparybu jest równa zero.

1.4.2.Porównanie niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego

Przeprowadzono oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 Ustawy o refundacji [40].

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [40] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczonej wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski" w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2016 [45] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 49 008 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania

dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy 147 024 PLN/QALY (3 x 49 008 PLN).

[redacted]

1.6.Wyniki analizy ekonomicznej

1.6.1.Porównanie: niraparyb vs olaparyb

Wynikiem przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów jest koszt inkrementalny wyrażający różnicę kosztów pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami (niraparyb vs olaparyb), w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$Koszt\ inkrementalny = Koszt_{technologia\ oceniana} - Koszt_{technologia\ opcjonalna}$$

1.6.1.1.Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla porównania niraparyb vs olaparyb. Wartości przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta z uwzględnieniem dyskontowania.

Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej: niraparyb vs. olaparyb – wariant z RSS

Parametr	Niraparyb	Olaparyb	Wartość inkrementalna
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zyskane lata życia [LY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa cena zbytu netto produktu Zejula® [PLN]	[redacted]		

W dożywotnim (40-letnim) horyzoncie czasowym leczenie niraparybem wiąże się z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej ~~w leczeniu~~ w leczeniu podtrzymującym raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej. [redacted]

Tabela 40. Wyniki analizy ekonomicznej: niraparyb vs. olaparyb – wariant bez RSS

Parametr	Niraparyb	Olaparyb	Wartość inkrementalna
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zyskane lata życia [LY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa cena zbytu netto produktu Zejula® [PLN]	[redacted]		

W dożywotnim (40-letnim) horyzoncie czasowym leczenie niraparybem wiąże się z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w leczeniu w leczeniu podtrzymującym raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej. [redacted]

1.6.1.2.Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych

Poniżej zestawiono składowe kosztów oraz konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego. Koszty oraz konsekwencje zdrowotne przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Tabela 41. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Interwencja	PFS	OS	ToMT
Wartości niezdyskontowane			
Niraparyb	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Olaparyb	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wartości zdyskontowane			
Niraparyb	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Olaparyb	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 42. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych – z podziałem na stany modelu

Stan modelu	Niraparyb [LY]	RS [LY]	Niraparyb [QALY]	Olaparyb [QALY]
Przeżycie bez progresji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progresja choroby	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 43. Zestawienie kosztów

Stan modelu	Niraparyb [PLN]	Olaparyb [PLN]
Przeżycie bez progresji z RSS	[redacted]	[redacted]
Przeżycie bez progresji bez RSS	[redacted]	[redacted]
Progresja choroby	[redacted]	[redacted]
Razem z RSS	[redacted]	[redacted]
Razem bez RSS	[redacted]	[redacted]

Tabela 44. Zestawienie kosztów w podziale na poszczególne kategorie

Stan modelu	Niraparyb [PLN]	Olaparyb [PLN]
Koszty leków z RSS*	[redacted]	[redacted]
Koszty leków bez RSS*	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków*	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]
Opieka paliatywna	[redacted]	[redacted]
Razem z RSS	[redacted]	[redacted]
Razem bez RSS	[redacted]	[redacted]

* leczenie podtrzymujące oraz chemioterapia po progresji choroby

1.6.1.3. Deterministyczna analiza wrażliwości

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w formie tabelarycznej oraz graficznej.

Tabela 45. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant z RSS, porównanie niraparyb vs olaparyb

Wariant analizy	Niraparyb		Olaparyb		Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto produktu Zejula® [PLN]	Współczynnik koszty/efekty [CUR]		Progowa cena zbytu netto produktu Zejula® zgodnie z art. 13 Ustawy o refundacji [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY			Niraparyb	Olaparyb	
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Odsetek pacjentek ze zdarzeniami niepożądanymi: NOVA (*short-term*)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Koszty leczenia paliatywnego: minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Koszty leczenia paliatywnego: maksimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Koszty substancji czynnych (olaparyb, chemioterapia): Obwieszczenie MZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant analizy	Niraparyb		Olaparyb		Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto produktu Zejula® [PLN]	Współczynnik koszty/efekty [CUR]		Progowa cena zbytu netto produktu Zejula® zgodnie z art. 13 Ustawy o refundacji [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY			Niraparyb	Olaparyb	
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie olaparybu: 681 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie olaparybu: 662 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TTD olaparyb = TTD niraparyb	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BSA: 1,73 m2 (Wallington)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Tabela 46. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant bez RSS, porównanie niraparyb vs olaparyb

Wariant analizy	Niraparyb		Olaparyb		Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto produktu Zejula® [PLN]	Współczynnik koszty/efekty [CUR]		Progowa cena zbytu netto produktu Zejula® zgodnie z art. 13 Ustawy o refundacji [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY			Niraparyb	Olaparyb	
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Odsetek pacjentek ze zdarzeniami niepożądanymi: NOVA (*short-term*)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Koszty leczenia paliatywnego: minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Koszty leczenia paliatywnego: maksimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Koszty substancji czynnych (olaparyb, chemioterapia): Obwieszczenie MZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant analizy	Niraparyb		Olaparyb		Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto produktu Zejula® [PLN]	Współczynnik koszty/efekty [CUR]		Progowa cena zbytu netto produktu Zejula® zgodnie z art. 13 Ustawy o refundacji [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY			Niraparyb	Olaparyb	
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie olaparybu:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Dawkowanie olaparybu:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
TTD olaparyb = TTD niraparyb	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
BSA: 1,73 m2 (Wallington)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	

[redacted]

1.6.1.4.Probabilistyczna analiza wrażliwości

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla1 000 iteracji, dla wariantów „z uwzględnieniem" oraz „bez uwzględnienia" RSS w formie tabelarycznej. Ze względu za zastosowaną technikę analityczną (minimalizacja kosztów) odstąpiono od prezentacji wykresu rozproszenia (scatter plot) oraz krzywej akceptowalności.

Tabela 47. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: niraparyb vs. olaparyb – wariant z RSS

Parametr	Niraparyb	Olaparyb	Wartość inkrementalna
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zyskane lata życia [LY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 48. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: niraparyb vs. olaparyb – wariant bez RSS

Parametr	Niraparyb	Olaparyb	Wartość inkrementalna
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zyskane lata życia [LY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki uzyskane w probabilistycznej analizie wrażliwości pozostają spójne z rezultatami analizy podstawowej dla obu zarówno dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, jak i dla wariantu bez RSS.

1.6.2.Porównanie: niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku leczenia niraparybem zamiast braku leczenia podtrzymującego w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{technologia\ oceniana} - Koszt_{technologia\ opcjonalna}}{QALY_{technologia\ oceniana} - QALY_{technologia\ opcjonalna}}$$

1.6.2.1.Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla porównania niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego. Wartości przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta z uwzględnieniem dyskontowania.

Tabela 49. Wyniki analizy ekonomicznej: niraparyb vs. brak leczenia podtrzymującego – wariant z RSS

Parametr	Niraparyb	RS	Wartość inkrementalna
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	15 611	[redacted]
Zyskane lata życia [LY]	[redacted]	2,87	[redacted]
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	[redacted]	2,09	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	-	[redacted]
Progowa cena zbytu netto produktu Zejula® [PLN]	[redacted]		

W dożywotnim (40-letnim) horyzoncie czasowym leczenie niraparybem wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w zyskanych latach życia oraz w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w leczeniu podtrzymującym (RS) raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w populacji pacjentek bez obecności mutacji w genie BRCA. [redacted]

Tabela 50. Wyniki analizy ekonomicznej: niraparyb vs. brak leczenia podtrzymującego – wariant bez RSS

Parametr	Niraparyb	RS	Wartość inkrementalna
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	15 611	[redacted]
Zyskane lata życia [LY]	[redacted]	2,87	[redacted]
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	[redacted]	2,09	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	-	[redacted]
Progowa cena zbytu netto produktu Zejula® [PLN]	[redacted]		

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie niraparybem wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w zyskanych latach życia oraz w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w leczeniu podtrzymującym (RS) raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w populacji pacjentek bez obecności mutacji w genie BRCA. [redacted]

1.6.2.1.Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych

Poniżej zestawiono składowe kosztów oraz konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego. Koszty oraz konsekwencje zdrowotne przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Tabela 51. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Interwencja	PFS	OS	ToMT
Wartości niezdyskontowane			
Niraparyb	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Interwencja	PFS	OS	ToMT
RS	1,14	3,02	0,60
Wartości zdyskontowane			
Niraparyb	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RS	1,12	2,87	0,59

Tabela 52. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych – z podziałem na stany modelu

Stan modelu	Niraparyb [LY]	RS [LY]	Niraparyb [QALY]	RS [QALY]
Przeżycie bez progresji	[redacted]	1,12	[redacted]	0,86
Progresja choroby	[redacted]	1,75	[redacted]	1,23
Razem	[redacted]	2,87	[redacted]	2,09

Tabela 53. Zestawienie kosztów

Stan modelu	Niraparyb [PLN]	RS [PLN]
Przeżycie bez progresji z RSS	[redacted]	2 024
Przeżycie bez progresji bez RSS	[redacted]	2 024
Progresja choroby	[redacted]	13 587
Razem z RSS	[redacted]	15 611
Razem bez RSS	[redacted]	15 611

Tabela 54. Zestawienie kosztów w podziale na poszczególne kategorie

Stan modelu	Niraparyb [PLN]	RS [PLN]
Koszty leków z RSS*	[redacted]	5 293
Koszty leków bez RSS*	[redacted]	5 293
Koszty podania leków*	[redacted]	2 795
Koszty monitorowania	[redacted]	2 581
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	288
Opieka paliatywna	[redacted]	4 653
Razem z RSS	[redacted]	15 611
Razem bez RSS	[redacted]	15 611

* leczenie podtrzymujące oraz chemioterapia po progresji choroby

1.6.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w formie tabelarycznej oraz graficznej.

Tabela 55. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant z RSS, porównanie niraparyb vs RS

Wariant analizy	Niraparyb		RS		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto produktu Zejula® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	15 611	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	15 034	2,06	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	15 637	2,18	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	15 611	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	15 611	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	15 611	2,10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	15 611	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	15 611	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentek ze zdarzeniami niepożądanymi: NOVA (short-term)	[redacted]	[redacted]	15 521	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Użyteczności zależne od stanów modelu	[redacted]	[redacted]	15 611	2,15	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Spadek użyteczności zw. Ze zdarzeniami niepożądanymi (Havrilesky)	[redacted]	[redacted]	15 611	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Spadek użyteczności zw. Ze zdarzeniami niepożądanymi (NOVA)	[redacted]	[redacted]	15 611	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum	[redacted]	[redacted]	15 491	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum	[redacted]	[redacted]	15 730	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia paliatywnego: minimum	[redacted]	[redacted]	13 032	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia paliatywnego: maksimum	[redacted]	[redacted]	17 181	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty substancji czynnych (chemioterapia): Obwieszczenie MZ	[redacted]	[redacted]	21 729	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant analizy	Niraparyb		RS		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto produktu Zejula® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	15 611	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	[redacted]	[redacted]	17 548	2,20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BSA: 1,73 m2 (Wallington)	[redacted]	[redacted]	15 433	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Tabela 56. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant bez RSS, porównanie niraparyb vs RS

Wariant analizy	Niraparyb		RS		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto produktu Zejula® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	15 611	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	15 034	2,06	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	15 637	2,18	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	15 611	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	15 611	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	15 611	2,10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	15 611	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	15 611	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentek ze zdarzeniami niepożądanymi: NOVA (short-term)	[redacted]	[redacted]	15 521	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Użyteczności zależne od stanów modelu	[redacted]	[redacted]	15 611	2,15	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Spadek użyteczności zw. Ze zdarzeniami niepożądanymi (Havrilesky)	[redacted]	[redacted]	15 611	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Spadek użyteczności zw. Ze zdarzeniami niepożądanymi (NOVA)	[redacted]	[redacted]	15 611	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum	[redacted]	[redacted]	15 491	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum	[redacted]	[redacted]	15 730	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia paliatywnego: minimum	[redacted]	[redacted]	13 032	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia paliatywnego: maksimum	[redacted]	[redacted]	17 181	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty substancji czynnych (chemioterapia): Obwieszczenie MZ	[redacted]	[redacted]	21 729	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	[redacted]	[redacted]	17 548	2,20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant analizy	Niraparyb		RS		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto produktu Zejula® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	15 611	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BSA: 1,73 m2 (Wallington)	[redacted]	[redacted]	15 433	2,09	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

1.6.2.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji, dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS w formie tabelarycznej oraz w postaci:

- Wykresu (*incremental) scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.
- Krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

Tabela 57. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: niraparyb vs. RS – wariant z RSS

Parametr	Niraparyb	Olaparyb	Wartość inkrementalna
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	15 353	[redacted]
Zyskane lata życia [LY]	[redacted]	2,87	[redacted]
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	[redacted]	2,08	[redacted]
Probabilistyczny współczynnik koszty-użyteczność [PLN/QALY]	[redacted]	-	[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 58. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: niraparyb vs. RS – wariant bez RSS

Parametr	Niraparyb	Olaparyb	Wartość inkrementalna
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	15 307	[redacted]
Zyskane lata życia [LY]	[redacted]	2,88	[redacted]
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	[redacted]	2,09	[redacted]
Probabilistyczny współczynnik koszty-użyteczność [PLN/QALY]	[redacted]	-	[redacted]

[redacted]

Wyniki uzyskane w probabilistycznej analizie wrażliwości w porównaniu do analizy podstawowej wskazują na niewielki wzrost efektów zdrowotnych na ramieniu interwencji, co wiąże się ze spadkiem inkrementalnej wartości współczynnika koszty-użyteczność, przy czym ogólne wnioskowanie pozostaje bez zmian (niraparyb jest terapią bardziej skuteczną i bardziej kosztowną).

1.7.Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak długookresowych danych o przeżyciu całkowitym z badania ENGOT-OV16/NOVA [25]. Ponieważ dane dla OS z badania obejmują okres obserwacji, który nie pozwolił jeszcze na osiągnięcie mediany przeżycia (większość pacjentek w związku z korzystnymi efektami terapii wciąż żyje), nie zostały one bezpośrednio użyte w celu ekstrapolacji przeżycia. [redacted]

Produkt Zejula®, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [94] będzie stosowany w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związki platyny.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono dwa porównania, odpowiadające aktualnej dostępności leczenia podtrzymującego w Polsce. Porównanie niraparyb vs olaparyb odnosi się do grupy chorych z obecnością mutacji w genie BRCA1 i/lub BRCA2 (dziedzicznej i/lub somatycznej; *(g+s)BRCAmut*), w której dostępne jest leczenie olaparybem w ramach programu lekowego B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)") [31]. Porównanie niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego obejmuje populację z brakiem obecności mutacji w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* (dziedzicznej i/lub somatycznej; non-*(g+s)BRCAmut*).

Ograniczenie analizy jest związane z podziałem głównych wyników badania ENGOT-OV16/NOVA [25] na dwie podgrupy: z obecnością mutacji dziedzicznej w genie BRCA1 i/lub BRCA2 (*gBRCAmut*) oraz z brakiem obecności mutacji dziedzicznej w genie BRCA1 i/lub BRCA2 (*non-gBRCAmut*). W związku z powyższym, biorąc pod uwagę brak danych z badania klinicznego, w analizie dla porównania z olaparybem w niektórych przypadkach wykorzystano dane dla populacji *gBRCAmut,* a dla porównania z brakiem leczenia podtrzymującego dane dla populacji *non-gBRCAmut.* Opisana sytuacja ma miejsce między innymi w przypadku: PFS (interwencja i komparator), TTD i średniej dawki/pacjenta/cykl modelu (interwencja) w porównaniu z RS oraz TTD i średniej dawki/pacjenta/cykl modelu (interwencja) w porównaniu z olaparybem. Z kolei dane OS dla braku leczenia podtrzymującego w populacji non-*(g+s)BRCAmut* oszacowano w oparciu o populację ITT z badania Study19, a więc obejmującą także pacjentki *(g+s)BRCAmut.*

Otrzymane wyniki dla przyjętej do analizy podstawowej krzywej przeżycia wolnego od progresji choroby wskazywały, że pewien odsetek pacjentek pozostanie bez progresji w długim okresie czasu, co biorąc pod uwagę przebieg rozpatrywanej jednostki chorobowej nie jest możliwe (zgodnie z opinią eksperta klinicznego zaangażowanego w prace nad modelem globalnym). W związku z powyższym przyjęto, że po przekroczeniu punktu czasowego [redacted] od rozpoczęcia leczenia brak będzie pacjentek bez progresji choroby (a krzywa PFS przyjmie wartość 0). [redacted]

1.8.Dyskusja i wnioski końcowe

W celu oceny opłacalności leczenia raka jajnika, jajowodu i otrzewnej niraparybem wykorzystano model globalny udostępniony przez Wnioskodawcę, wykonany w programie Microsoft Excel®. W modelu uwzględniono najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci. Przyjęty w modelu ekonomicznym 40-letni horyzont czasowy, biorąc pod uwagę wyjściowy wiek pacjentek, a także przeżycie całkowite należy uznać za horyzont dożywotni.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii, analizę ekonomiczną przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Terapia niraparybem będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia (substancje czynne, wizyty kontrolne, monitorowanie i diagnostyka) poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców.

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie niraparybem wiąże się z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w leczeniu w leczeniu podtrzymującym raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej. [redacted]

Analiza wrażliwości wykazała stabilność uzyskanych wyników. [redacted]

[redacted]

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie niraparybem wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w zyskanych latach życia oraz w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w leczeniu podtrzymującym (RS) raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w populacji pacjentek bez obecności mutacji w genie BRCA. [redacted]

Analiza wrażliwości wykazała stabilność uzyskanych wyników. [redacted]

Twórcy modelu globalnego przedstawili raport z walidacji wewnętrznej [6]. Uzyskano bardzo dobry stopień zgodności z danymi z badań klinicznych w zakresie mediany PFS dla niraparybu oraz RS, OS i ToMT dla olaparybu. Porównanie wyników oryginalnego modelu globalnego z wynikami prób klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 59. Wyniki walidacji modelu

Populacja + interwencja	Parametr	Badanie kliniczne	Mediana (miesiące)	
			Badanie kliniczne	Model globalny
gBRCAmut RS	PFS	ENGOT-OV16/NOVA [24]	[redacted]	[redacted]
	OS	Study 19 [23]	30,2	30,2
gBRCAmut niraparyb	PFS	ENGOT-OV16/NOVA [24]	[redacted]	[redacted]
gBRCAmut olaparyb	PFS	Study 19 [23]	11,2	[redacted]
	ToMT	Study 19 [23]	11,0	11,1
non-gBRCAmut RS	PFS	ENGOT-OV16/NOVA [24]	[redacted]	[redacted]
	OS	ENGOT-OV16/NOVA [24]	[redacted]	[redacted]
non-gBRCAmut niraparyb	PFS	ENGOT-OV16/NOVA [24]	[redacted]	[redacted]

* zgodnie z założeniem modelu że efekty zdrowotne olaparybu i niraparybu są równe

Wnioski końcowe

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że w porównaniu z obecnym standardem leczenia (olaparyb) w populacji pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 (dziedziczną i/lub somatyczną); po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związki platyny stosowanymi interwencjami, terapia produktem Zejula® jest interwencją bardziej kosztowną.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że w porównaniu z obecnym standardem leczenia w populacji pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez obecności mutacji w genie BRCA1 i/lub BRCA2 (dziedzicznej i/lub somatyczne); po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związki platyny stosowanymi interwencjami, terapia produktem Zejula® znacząco wydłuża przeżycie pacjentów oraz podnosi jakość ich życia. [redacted]

2.ZAŁĄCZNIKI

2.1.Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W celu identyfikacji analiz ekonomicznych oceniających opłacalność zastosowania niraparybu u pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genach BRCA1/2 przeszukano medyczne bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane, a także www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu. Zastosowano następujące ograniczenia:

- Kryteria włączenia:
  - Populacja zgodna z zapisami wnioskowanego programu lekowego [32] lub szersza,
  - Oceanią interwencję musi stanowić produkt leczniczy Zejula®,
  - Analizy ekonomiczne (analizy koszty-użyteczność, analizy koszty-efektywność, analizy minimalizacji kosztów, analizy kosztów),
- Kryteria wykluczenia:
  - Brak oceny zastosowania produktu leczniczego Zejula®,
  - Publikacje nie będące analizami ekonomicznymi.

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania

Tabela 60. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 12.08.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search niraparib	177
2.	Search "niraparib" [Supplementary Concept]	61
3.	Search MK-4827	179
4.	Search MK4827	178
5.	Search MK 4827	179
6.	Search niraparib hydrochloride	177
7.	Search "2-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-2H-indazole-7-carboxamide"	1
8.	“2 [4 (3 piperidinyl) phenyl] 2h indazole 7 carboxamide”	0
9.	zejula	178
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	**181**

Tabela 61. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 12.08.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	niraparib	104
2.	MK-4827	8
3.	MK4827	2
4.	“MK 4827”	8
5.	“niraparib hydrochloride”	0
6.	"2-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-2H-indazole-7-carboxamide"	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
7.	"2 [4 (3 piperidinyl) phenyl] 2h indazole 7 carboxamide"	0
8.	zejula	11
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	**104**

Tabela 62. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (wyszukiwanie zakończone 12.08.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	niraparib	986
#2	'niraparib'/exp	956
#3	'mk-4827'	213
#4	mk4827	30
#5	'mk 4827'	213
#6	'niraparib hydrochloride'	1
#7	'2-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-2h-indazole-7 carboxamide'	1
#8	'2 [4 (3 piperidinyl) phenyl] 2h indazole 7 carboxamide'	0
#9	zejula	53
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	**997**

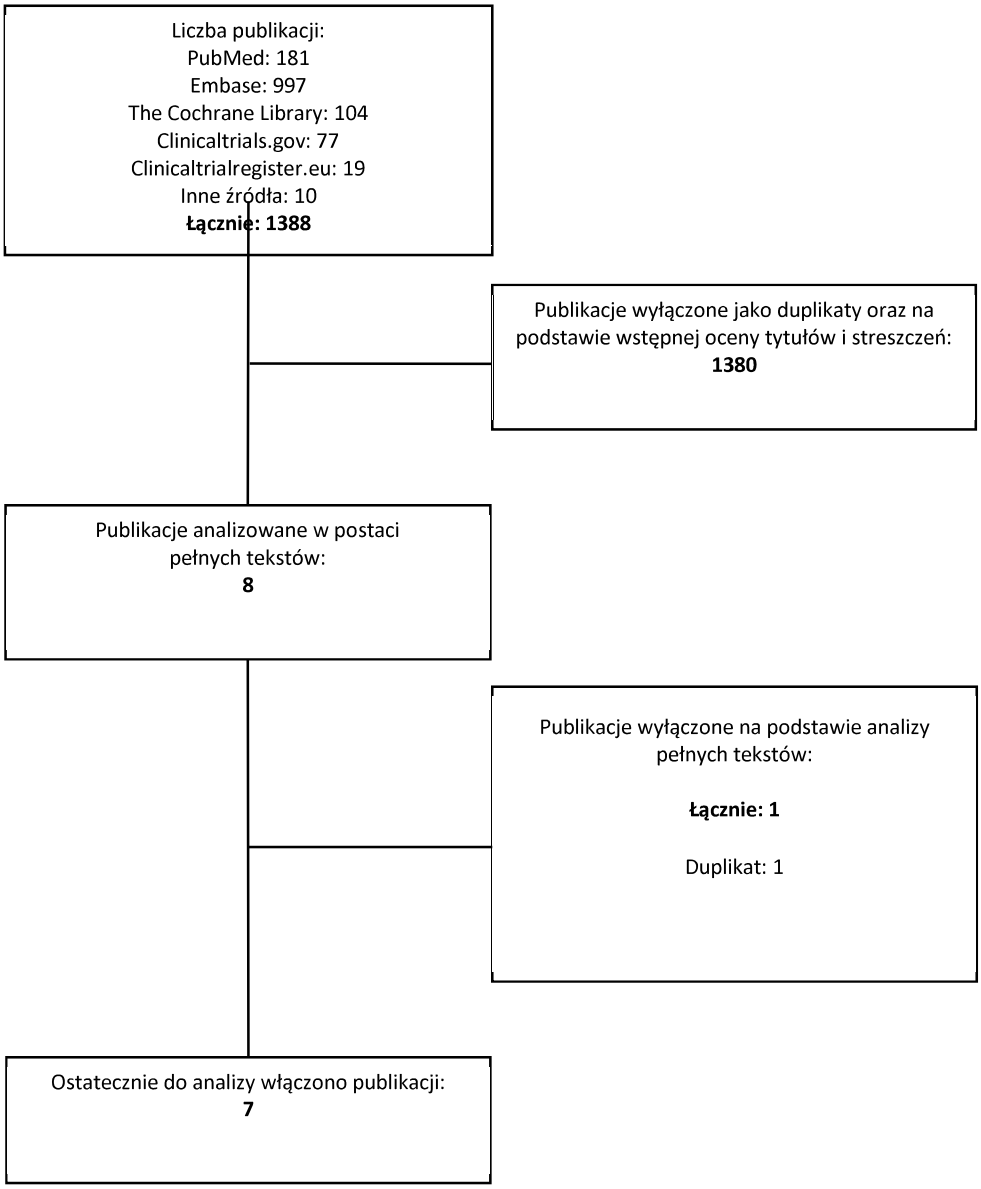
Tabela 63. Strategia wyszukiwania w bazach badań w toku: www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu (wyszukiwanie zakończone 12.08.2019 r.)

Lp.	Hasła kwerendy		Liczba wyników
1.	zejula OR niraparib	clinicaltrials.gov	76
2.	zejula OR niraparib	clinicaltrialregister.eu	19

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 64. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

<table>
<tr><th colspan="2">Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych</th></tr>
<tr><td colspan="2">Dottino 2019 [7]</td></tr>
<tr><td>Populacja</td><td>Pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika</td></tr>
<tr><td>Porównywane technologie medyczne</td><td>• Obserwacja
• Badanie w kierunku germinalnej mutacji BRCA i w wypadku wyniku pozytywnego leczenie podtrzymujące niraparybem
• Badanie w kierunku germinalnej mutacji BRCA oraz mutacji genów rekobinacji homologicznej i leczenie podtrzymujące niraparybem pacjentek z wynikiem pozytywnym (w dowolnym teście)
• Leczenie podtrzymujące niraparybem wszystkich pacjentek</td></tr>
<tr><td>Rodzaj analizy</td><td>Analiza typu koszty-użyteczność</td></tr>
<tr><td>Typ modelu</td><td>Model decyzyjny (decision analysis model)</td></tr>
<tr><td>Perspektywa</td><td>Społeczna Stanów Zjednoczonych</td></tr>
<tr><td>Horyzont</td><td>Poniżej 24 miesięcy</td></tr>
<tr><td>Wyniki analizy podstawowej</td><td>
<table>
<tr><th>Strategia terapeutyczna</th><th>Koszt/pacjent ($)</th><th>PF-QALY</th><th>ICER*</th></tr>
<tr><td>Obserwacja</td><td>827</td><td>0,29</td><td>–</td></tr>
<tr><td>Badanie mutacji BRCA i selektywne leczenie</td><td>46 157</td><td>0,48</td><td>243 092</td></tr>
<tr><td>Badanie mutacji BRCA oraz HRD i selektywne leczenie</td><td>109 368</td><td>0,71</td><td>269 883</td></tr>
<tr><td>Leczenie niraparybem wszystkich pacjentek</td><td>169 127</td><td>0,74</td><td>2 200 000</td></tr>
</table>
* Przedstawione wartości ICER odnoszą się do porównania z poprzednią mniej efektywną strategią terapeutyczną</td></tr>
<tr><td>Wnioski</td><td>Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP nawrotowego platynowrażliwego raka jajnika nie jest opłacalne. Preferowaną strategią jest leczenie pacjentek z mutacją BRCA lub mutacją genów rekombinacji homologicznej w porównaniu z leczeniem wszystkich pacjentek. W wypadku obniżenia kosztów, selektywna terapia podtrzymująca niraparybem może być opłacalna w porównaniu z obserwacją.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Fischer 2018 [9]</td></tr>
<tr><td>Populacja</td><td>Pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika</td></tr>
<tr><td>Porównywane technologie medyczne</td><td>• Obserwacja
• Niraparyb
• Olaparyb</td></tr>
<tr><td>Rodzaj analizy</td><td>Analiza koszty-użyteczność, analiza minimalizacji kosztów (dla populacji gBRCAmut)</td></tr>
<tr><td>Typ modelu</td><td>Model decyzyjny (decision-analytic model)</td></tr>
<tr><td>Perspektywa</td><td>Płatnika, Stany Zjednoczone</td></tr>
<tr><td>Horyzont</td><td>BD</td></tr>
<tr><td>Wyniki analizy podstawowej</td><td>ICUR (niraparyb vs. Obserwacja):
- Pacjentki bez germinalnej mutacji BRCA: 94 186$
- Pacjentki z germinalną mutacją BRCA: 58 804$
Niraparyb zdominował olaparyb w obydwu subpopulacjach:
- Pacjentki bez germinalnej mutacji BRCA: różnica kosztów -55 858$ i inkrementalne QALY 1,437
- Pacjentki z germinalną mutacją BRCA: różnica kosztów -60 400$ i podobna użyteczność</td></tr>
<tr><td>Wnioski</td><td>Niraparyb dominuje olaparyb i mieści się w akceptowalnym zakresie opłacalności w porównaniu z obserwacją. Weryfikacja powyższych wniosków wymaga wiarygodnych danych w zakresie OS.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Fischer 2018a [10]</td></tr>
<tr><td>Populacja</td><td>Pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika</td></tr>
<tr><td>Porównywane technologie medyczne</td><td>• Obserwacja
• Niraparyb
• Olaparyb
• Rukaparyb</td></tr>
<tr><td>Rodzaj analizy</td><td>Analiza koszty-użyteczność, analiza minimalizacji kosztów (dla populacji gBRCAmut w porównaniu z olaparybem)</td></tr>
<tr><td>Typ modelu</td><td>Model decyzyjny (decision-analytic model)</td></tr>
<tr><td>Perspektywa</td><td>Płatnika, Stany Zjednoczone</td></tr>
<tr><td>Horyzont</td><td>BD</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych</th></tr>
<tr><td>Wyniki analizy podstawowej</td><td>ICUR (niraparyb vs. Obserwacja):
- Pacjentki bez germinalnej mutacji BRCA: 94 186$
- Pacjentki z germinalną mutacją BRCA: 58 804$
Niraparyb zdominował olaparyb w obydwu subpopulacjach:
- Pacjentki bez germinalnej mutacji BRCA: różnica kosztów -57 575$
- Pacjentki z germinalną mutacją BRCA: różnica kosztów -60 400$
Niraparyb zdominował rukaparyb w obydwu subpopulacjach:
- Pacjentki bez germinalnej mutacji BRCA: różnica kosztów 117 916$
- Pacjentki z germinalną mutacją BRCA: różnica kosztów -261 950$</td></tr>
<tr><td>Wnioski</td><td>Niraparyb jest opłacalny w porównaniu z olaparybem i rukaparybem. Współczynnik kosztów-efektywności mieści się w akceptowalnym przedziale w porównaniu z obserwacją. Weryfikacja powyższych wniosków wymaga wiarygodnych danych w zakresie OS.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Guy 2019 [13]</td></tr>
<tr><td>Populacja</td><td>Pacjentki z nawrotowym rakiem jajnika</td></tr>
<tr><td>Porównywane technologie medyczne</td><td>• Niraparyb
• Obserwacja
• Olaparyb
• Rukaparyb</td></tr>
<tr><td>Rodzaj analizy</td><td>Analiza koszty-użyteczność</td></tr>
<tr><td>Typ modelu</td><td>Model decyzyjny (decision-analytic model)</td></tr>
<tr><td>Perspektywa</td><td>Płatnika, Stany Zjednoczone</td></tr>
<tr><td>Horyzont</td><td>Dożywotni</td></tr>
<tr><td>Wyniki analizy podstawowej</td><td>
<table>
<tr><th>Strategia</th><th>Koszt/pacjenta ($)</th><th>QALY</th><th>ICER vs. baseline</th></tr>
<tr><td>Obserwacja</td><td>95 628</td><td>2,801</td><td>–</td></tr>
<tr><td>Niraparyb</td><td>396 802</td><td>7,212</td><td>68 287</td></tr>
<tr><td>Olaparyb</td><td>405 601</td><td>6,532</td><td>83 078</td></tr>
<tr><td>Rukaparyb</td><td>595 510</td><td>6,050</td><td>153 866</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Wnioski</td><td>Niraparyb zdominował olaparyb i rukaparyb. W porównaniu z rutynową obserwacją ICER niraparybu mieści się w akceptowanym zakresie, w związku z czym niraparyb może być uważany za opłacalna technologię w nawrotowym raku jajnika.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Zhong 2018 [57]</td></tr>
<tr><td>Populacja</td><td>Pacjentki z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika lub jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej</td></tr>
<tr><td>Porównywane technologie medyczne</td><td>• Obserwacja
• Niraparyb
• Olaparyb</td></tr>
<tr><td>Rodzaj analizy</td><td>Analiza koszty-efektywność</td></tr>
<tr><td>Typ modelu</td><td>Model decyzyjny (decision analysis model)</td></tr>
<tr><td>Perspektywa</td><td>Perspektywa sektora ochrony zdrowia w USA</td></tr>
<tr><td>Horyzont</td><td>Dożywotni lub do progresji choroby</td></tr>
<tr><td>Wyniki analizy podstawowej</td><td>
<table>
<tr><th>Strategia</th><th>Koszt/pacjenta ($)</th><th>PFS-LY</th><th>QA-PFS-LY</th><th>ICER vs. obserwacja</th><th>ICUR vs. obserwacja</th></tr>
<tr><td colspan="6">Pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika</td></tr>
<tr><td>Obserwacja</td><td>1 200</td><td>0,34</td><td>0,27</td><td>–</td><td>–</td></tr>
<tr><td>Olaparyb</td><td>123 200</td><td>0,76</td><td>0,60</td><td>287 000</td><td>365 000</td></tr>
<tr><td>Niraparyb</td><td>138 000</td><td>0,92</td><td>0,73</td><td>235 000</td><td>297 000</td></tr>
<tr><td colspan="6">Pacjentki z germinalną mutacją BRCA</td></tr>
<tr><td>Obserwacja</td><td>1 600</td><td>0,46</td><td></td><td>–</td><td></td></tr>
<tr><td>Olaparyb (zdominowany)</td><td>257 100</td><td>1,59</td><td></td><td>226 000</td><td></td></tr>
<tr><td>Niraparyb</td><td>256 300</td><td>1,75</td><td></td><td>197 000</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="6">Pacjentki bez germinalnej mutacji BRCA</td></tr>
<tr><td>Obserwacja</td><td>1 100</td><td>0,32</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Olaparyb</td><td>99 600</td><td>0,62</td><td></td><td>328 000</td><td></td></tr>
<tr><td>Niraparyb</td><td>117 100</td><td>0,78</td><td></td><td>253 000</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Wnioski</td><td>Przy WTP przyjętym na poziomie 100 000 USD inhibitory PARP mogą nie być opłacalną opcją terapeutyczną.</td></tr>
</table>

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Liu 2017 [24]	
Populacja	Pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika
Porównywane technologie medyczne	• Obserwacja • Niraparyb • Olaparyb • Rukaparyb
Rodzaj analizy	Analiza koszty-efektywność
Typ modelu	Model decyzyjny (decision analysis model)
Perspektywa	BD, Stany Zjednoczone
Horyzont	BD
Wyniki analizy podstawowej	Pacjentki z mutacją BRCA1/2: - Olaparyb: ICER 195 788 $/PF-LYS - Niraparyb: ICER 196 117 $/PF-LYS - Rukaparyb: ICER 290 245 $/PF-LYS Pacjentki z somatyczną mutacją genów rekombinacji homologicznej - Niraparyb: 205 171 $/PF-LYS - Rukaparyb: 496 157 $/PF-LYS Pacjentki bez mutacji: - Niraparyb: ICER 321 799 $/PF-LYS (technologia najbardziej kosztowo-efektywna) Wnioski: Przy aktualnych cenach hurtowych inhibitory PARP w leczeniu podtrzymującym platynowrażliwego nawrotowego raka jajnika nie są kosztowo efektywne.
Wnioski	Przy obecnych cenach hurtowych inhibitory PARP nie są opłacalne w platynowrażliwym nawrotowym raku jajnika.
Publikacja Wolford 2018 [44]	
Populacja	Pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika
Porównywane technologie medyczne	- Paklitaksel - Bewacizumab - Niraparyb - Rukaparyb - Olaparyb - Pembrolizumab
Rodzaj analizy	Analiza koszty-efektywność
Typ modelu	Model Markova
Perspektywa	BD, Stany Zjednoczone
Horyzont	BD
Wyniki analizy podstawowej	• Najbardziej kosztowo efektywną strategią był paklitaksel: ICER 870 $/PFS month • Przewidywane koszty inhibitorów PARP przed progresją wynosiły ok. 471,989 $ (18,8x paklitaksel, 6,9x pembrolizumab i 2,2-2,7x bewacizumab) • Porównując pembrolizumab z inhibitorami PARP u pacjentek z niedoborem BRCA, leczenie podtrzymujące anty-PD-1 dało ICER na zyskany na miesiąc życia o wartości 20 032 $ (niraparyb), 18 444 $ (rucaparyb) i 17 520 $ (olaparyb).
Wnioski	Wykorzystując PFS jako punkt odniesienia, wysokie koszty leczenia podtrzymującego za pomocą PARPi/immunoterapii nie są równoważone przez potencjalne następstwa podtrzymującej chemioterapii/inhibitorów VEGF. Pod względem toksyczności ekonomicznej obecny trend badania nowych kombinacji jest problematyczny.

2.2.Strategie wyszukiwania użyteczności

W celu identyfikacji publikacji zwierających informacje o jakości życia pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej przeszukano medyczne bazy danych: PubMed oraz *CRD*. Zastosowano następujące ograniczenia:

- Kryteria włączenia:
  - Publikacje będące pierwotnym źródłem danych,
  - Badana populacja zgodna z populacją analizy ekonomicznej,
  - Raportowane użyteczności (odrzucono publikacje prezentujące jakość życia bez podania wartości użyteczności).
- Kryteria wykluczenia:
  - Publikacje wtórne,
  - Publikacje opisujące walidację skal stosowanych w ocenie jakości życia,
  - Publikacje raportujące jakość życia pacjentów w sposób opisowy (bez wyników ilościowych),
  - *Case studies*.

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 65. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 09.03.2020 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	((("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR ((("Ovary"[Mesh]) OR ovar*)) AND ((cancer* OR tumor OR tumour OR malignan* OR carcinom* OR neoplas*))))) OR ((((("Fallopian Tube Neoplasms"[Mesh]) OR ((("Fallopian Tubes"[Mesh]) OR Fallopian Tube*)) AND ((cancer* OR tumor OR tumour OR malignan* OR carcinom* OR neoplas*))))) OR ((((("Peritoneum"[Mesh]) OR Peritoneum)) AND ((cancer* OR tumor OR tumour OR malignan* OR carcinom* OR neoplas*))))	157 427
2	((„EQ 5D" OR EuroQol OR Euro-Qol OR "short form 36" OR SF36 OR "SF 36" OR HUI OR "health utility index" OR "standard gamble" OR SG OR "time trade off" OR TTO) AND (QoL OR "Quality of Life" OR QALY OR "Quality Adjusted Life Years" OR HRQOL OR "health related quality of life" OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR "cost utility"))	29 577
3	**1 AND 2**	**63**

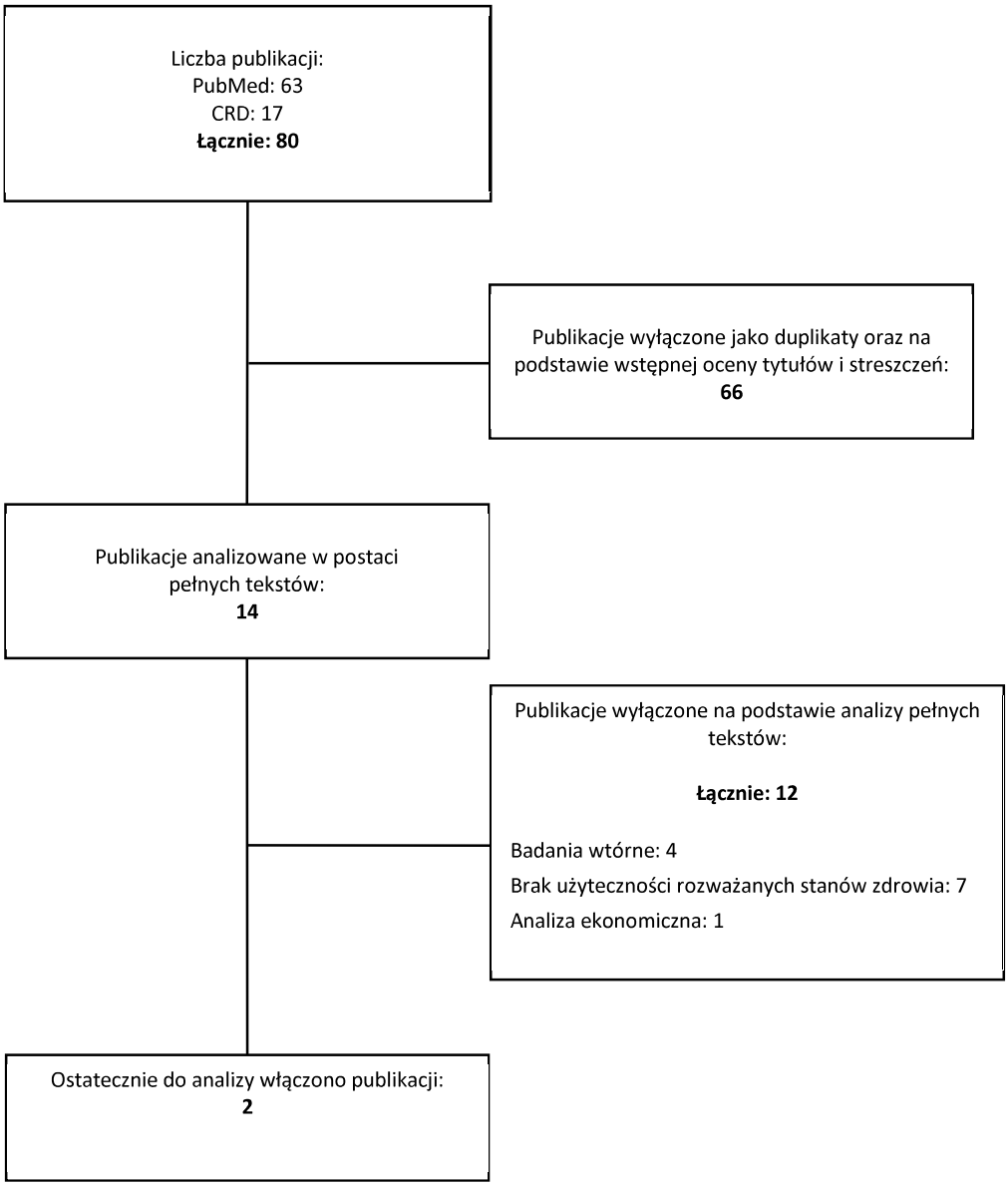
Tabela 66. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 09.03.2020 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
		Publikacje
1	MeSH DESCRIPTOR Ovarian Neoplasms EXPLODE ALL TREES	325
2	MeSH DESCRIPTOR Ovary EXPLODE ALL TREES	45
3	(ovar*)	888
4	#2 OR #3	888
5	MeSH DESCRIPTOR Fallopian Tube Neoplasms EXPLODE ALL TREES	8
6	MeSH DESCRIPTOR Fallopian Tubes EXPLODE ALL TREES	31
7	(fallopian tube*)	92
8	#6 OR #7	92
9	MeSH DESCRIPTOR Peritoneum EXPLODE ALL TREES	48
10	MeSH DESCRIPTOR Peritoneal Neoplasms EXPLODE ALL TREES	58
11	(peritoneum or peritoneal)	369
12	#9 OR #11	380
13	(cancer* or tumor* or tumour* or malignan* or carcinom* or neoplas*)	14682
14	#4 OR #8 OR #12	1275
15	#13 AND #14	626
16	#1 OR #5 OR #10 OR #15	629
17	((EQ 5D OR EuroQol OR Euro-Qol OR short form 36 OR SF36 OR SF 36 OR HUI OR health utility index OR standard gamble OR SG OR time trade off OR TTO) AND (QoL OR Quality of Life OR QALY OR Quality Adjusted Life Years OR HRQOL OR health related quality of life OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR cost utility))	1596
18	#16 AND #17	17

2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 67. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)				
Oza 2018 [33]	Ocena, czy korzyści z przedłużenia przeżycia bez progresji są równoważone przez związane z leczeniem efekty toksyczne wpływające na jakość życia.	Jakość życia związana ze zdrowiem pacjentów wyznaczona została za pomocą indeksu FOSI oraz kwestionariusza EQ-5D-5L.	Pacjentki chore na platynowrażliwego nawrotowego raka jajnika lub jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej		Niraparyb	Placebo		
				Germinalna mutacja BRCA				
				Liczba pacjentów, n	138	65		
				Baseline				
				N	134	64		
				Średnia (błąd standardowy)	0,850 (0,0105)	0,847 (0,01		
				Metoda najmniejszych kwadratów (błąd standardowy)	0,838 (0,0324)	0,834		
				Przed progresją				
				N	129	59		
				Średnia (błąd standardowy)	0,838 (0,0097)	0,834 (0,01		
				Metoda najmniejszych kwadratów (błąd standardowy)	0,812 (0,0257)	0,803 (0,02		
				Po progresji				
				N	60	46		
				Średnia (błąd standardowy)	0,801 (0,0210)	0,794 (0,01		
				Metoda najmniejszych kwadratów (błąd standardowy)	0,851 (0,0541)	0,842 (0,05		
				Brak germinalnej mutacji BRCA				
				Liczba pacjentów, n	234	116		
				Baseline				
				N	227	112		
				Średnia (błąd standardowy)	0,837 (0,0078)	0,824 (0,01		
				Metoda najmniejszych kwadratów (błąd standardowy)	0,870 (0,0215)	0,851 (0,02		
				Przed progresją				
				N	208	97		
				Średnia (błąd standardowy)	0,833 (0,0077)	0,815 (0,01		
				Metoda najmniejszych kwadratów (błąd standardowy)	0,845 (0,0160)	0,828 (0,01		
				Po progresji				
				N	139	94		
				Średnia (błąd standardowy)	0·810 (0·0119)	0·783 (0·01		
				Metoda najmniejszych kwadratów (błąd standardowy)	0·809 (0·0290)	0·788 (0·03		
Havrilesky 2009 [14]	Zdefiniowanie zestawu opisów stanów zdrowia oraz jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów chorych na rajka jajnika	Jakość życia związana ze zdrowiem pacjentów wyznaczona została za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) oraz metody handlowania czasem (TTO)	13 pacjentów chorych na raka jajnika oraz 37 ochotników	Stan zdrowia	VAS		TTO	
					mediana	średnia	mediana	średnia
				rak jajnika, remisja kliniczna	0.75 (0.32-1)	0.72 (0.21)	0.95 (0.03-0.97)	0.83 (0.25)
				nowo zdiagnozowany rak jajnika, wczesne stadium	0.67 (0.24-0.94)	0.62 (0.19)	0.93 (0.03-0.97)	0.81 (0.26)
				nowo zdiagnozowany rak jajnika, chemoterapia /	0.56 (0.22-0.86)	0.5 (0.21)	0.67 (0.03-0.97)	0.60 (0.31)

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)				
				stopień toksyczności 1-2				
				nawrotowy rak jajnika, odpowiadający na chemioterapię / stopień toksyczności 3-4	0.39 (0.17-0.91)	0.4 (0.19)	0.67 (0.17-0.97)	0.61 (0.24)
				nawrotowy rak jajnika, odpowiadający na chemioterapię / stopień toksyczności 1-2	0.43 (0.22-0.89)	0.44 (0.20)	0.50 (0.03-0.93)	0.50 (0.34)
				nowo zdiagnozowany rak jajnika, zaawansowane stadium	0.41 (0.15-0.85)	0.45 (0.23)	0.50 (0.03-0.93)	0.55 (0.29)
				nowo zdiagnozowany rak jajnika, chemoterapia / stopień toksyczności 3-4	0.39 (0.06-0.90)	0.37 (0.22)	0.50 (0.03-0.97)	0.49 (0.36)
				nawrotowy rak jajnika, progresja / stopień toksyczności 3-4	0.17 (0.05-0.92)	0.27 (0.23)	0.50 (0.03-0.93)	0.47 (0.34)
				nawrotowy rak jajnika, progresja / stopień toksyczności 1-2	0.37 (0.02-0.80)	0.36 (0.20)	0.42 (0.03-0.93)	0.40 (0.33)
				końcowe stadium raka jajnika	0.08 (0.01-1)	0.16 (0.25)	0.03 (0.03-0.83)	0.16 (0.25)
				Przedstawione zostały również użyteczności dotyczące stanu zdrowia związanego z przeprowadzanymi badaniami oraz chemioterapią				

3.PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wydział Oceny Technologii Medycznych, Lynparza (olaparyb) we wskazaniu zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr. OT.422.105.2019, 18 grudnia 2019 r.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
3. Badanie ankietowe przeprowadzone w ramach prac nad raportem HTA.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zejula®.
5. Cook A. 961PICON7: Ovarian cancer, platinum second-line chemotherapy and overall survival | Annals of Oncology | Oxford Academic. Annals of Oncology at <https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdx372.032/4109046>
6. Cost-effectiveness model for niraparib for the maintenance treatment of patients with ovarian cancer in Ireland, Technical report, 15.11.2019 r.
7. Dottino, J. A., Moss, H. A., Lu, K. H., Secord, A. A. and Havrilesky, L. J. U.S. Food and Drug Administration-Approved Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitor Maintenance Therapy for Recurrent Ovarian Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis. Obstetrics and gynecology. 2019. 133(4):795-802.
8. European Medicines Agncy, Assesment report. Zejula. International non-proprietary name: niraparib. Procedure No. EMEA/H/C/004249/0000, 14 September 2017 EMA/648982/2017.
9. Fisher, M., Guy, H. and Walder, L. Cost-effectiveness of niraparib versus routine surveillance and olaparib for the maintenance treatment of adult patients with ovarian cancer in the United States. Value in Health. 2018. 21(S32.
10. Fisher, M., Guy, H. and Walder, L. Cost-effectiveness of niraparib versus routine surveillance, olaparib, and rucaparib for the maintenance treatment of adult patients with ovarian cancer in the United States. Journal of Clinical Oncology. 2018. 36(15)
11. GSK. Data on file. 2019.
12. GUS. Zdrowie i ochrona zdrowia w 2012 r. [http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/zdrowie-i-ochrona-zdrowia-w-2012-r-,1,3.html]; data dostępu 16.12.2019
13. Guy, H., Walder, L. and 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.
14. Havrilesky LJ, Broadwater G, Davis DM, *et al.* Determination of quality of life-related utilities for health states relevant to ovarian cancer diagnosis and treatment. *Gynecologic Oncology* 2009. 113: 216–220.
15. http://www.aotm.gov.pl/www/obwieszczenie-w-sprawie-taryf-swiadczen-gwarantowanych-w-rodzaju-w-rodzaju-opieka-paliatywna-i-hospicyjna/
16. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2019 (stan na grudzień 2019). [http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/]
17. [redacted] Produkt leczniczy Zejula (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego. Praca niepublikowana. Kraków 2020.
18. [redacted] Produkt leczniczy Zejula (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza efektywności klinicznej. Praca niepublikowana. Kraków 2020.
19. Katalog ryczałtów. Załącznik 2 do Zarządzenia nr 007/2019/DGL z dnia 23 stycznia 2019 r.
20. Komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2019 r. Dostęp online: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7613.html (25.03.2020 r.)
21. Komunikaty DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości 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. Strona internetowa NFZ, aktualności Centrali. Dostęp online: http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/, data dostępu 16.12.2019.
22. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. [http://85.128.14.124/krn/]; data dostępu 16.12.2019
23. 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: 1579–1589.

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014 Jul;15(8):852-61.
Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med. 2012 Apr 12;366(15):1382-92.

24. Liu, A. Y., Cohen, J. G., Walsh, C. S., Holschneider, C. H. and Sinno, A. K. A cost-effectiveness analysis of three PARP inhibitors for maintenance therapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Gynecologic Oncology. 2017. 147(1):196.

25. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med 2016;375:2154-64; korekta N Engl J Med. 2017. 376(8):801-2.
Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, Provencher D, Mahner S, Follana P, Waters J, Berek JS, Woie K, Oza AM, Canzler U, Gil-Martin M, Lesoin A, Monk BJ, Lund B, Gilbert L, Wenham RM, Benigno B, Arora S, Hazard SJ, Mirza MR. Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA Trial. Clin Oncol. 2019 Jun 7: JCO1802238. doi: 10.1200/JCO.18.02238.

26. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. Mazowieckiego Oddziału Wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia w roku 2019 Dostęp online: http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/, data dostępu 19.02.2019.

27. NFZ. Statystyka JGP. Dostęp online: https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx, data dostępu 05.03.2019.

28. NICE. Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy (TA381). Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/ta381 [accessed May 2017].

29. NICE. Response to the NICE ACD2. Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy (TA381). https://www.nice.org.uk/guidance/ta381/documents/committee-papers-2.

30. Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer | Guidance and guidelines | NICE. at https://www.nice.org.uk/guidance/TA528

31. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.

32. Opis proponowanego programu lekowego (draft) „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)"

33. Oza AM, Matulonis UA, Malander S, et al. 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. The Lancet Oncology 2018.

34. PBAC summary olaparib-psd-march-2018.docx.

35. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

36. Sałamacha M, Bańkowska-Polak D, Lewandowska H. Charakterystyka populacyjno-kliniczna chorych objętych opieką terminalną w Hospicjum Dobrego Samarytanina w Lublinie w latach 2001-2003. Borgis. Nowa Medycyna 2/2004. [http://www.czytelniamedyczna.pl/1523,charakterystyka-populacyjnokliniczna-chorych-objetych-opieka-terminalna-w-hospic.html]; data dostępu 22.07.2015

37. SMC | Niraparib tosylate monohydrate (Zejula). *Scottish Medicine Consortium* at https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/niraparib-tosylate-monohydrate-zejula-fullsubmission-134118/

38. [redacted] Produkt leczniczy Zejula (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza wpływu na budżet. Praca niepublikowana. Kraków 2020.

39. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for treating recurrent ovarian cancer, Technology appraisal guidance [TA389], https://www.nice.org.uk/guidance/TA389

40. Ustawa 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.)

41. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value Health. 2012;15(5):708-15

42. Wallington M, Variations in Body Surface Area of Patients Receiving Chemotherapy Treatment in England, Chemotherapy Intelligence Unit, Oxford. Poster, National Cancer Intelligence Network 2013.

43. WHO. ATC/DDD Index 2019. Dostęp online: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/, data dostępu 16.12.2019.

44. Wolford, J. E., Bai, J., Minion, L. E., Keller, R., Eskander, R. N., Chan, J. K., Monk, B. J. and Tewari, K. S. Cost-effectiveness of maintenance therapy in advanced ovarian cancer: Paclitaxel, bevacizumab, niraparib, rucaparib, olaparib, and pembrolizumab. Journal of Clinical Oncology. 2018. 36(15)

45. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016, Dostęp online: http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html; data dostępu: 31.10.2018.

46. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 74/2018/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna z dnia 31.07.2018

47. Załącznik nr 1a do Zarządzenia 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [wraz z późniejszymi zmianami]

48. Załącznik nr 1b do Zarządzenia nr 88/2019 DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 czerwca 2019 r. DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna

49. Załącznik nr 1e do zarządzenia 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [wraz z późniejszymi zmianami].

50. Załącznik nr 1j do zarządzenia Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [wraz z późniejszymi zmianami].

51. Załącznik nr 1n do Zarządzenia Nr 56/2018/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia z dnia 18.01.2019 r. [wraz z późniejszymi zmianami]

52. Załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 88/2019 DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 czerwca 2019 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

53. Załącznik nr 4 do Zarządzenia nr 134/2018 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

54. Załącznik nr 4 do Zarządzenia Nr 134/2018/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne z dnia 28.12.2018 r.

55. Załącznik nr 5a do Zarządzenia nr 182/2019 DSOZ Prezesa NFZ z dnia 21 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. [wraz z późniejszymi zmianami]

56. Zarządzenie nr 16/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 lutego 2020 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

57. Zhong, L., Tran, A. T., Tomasino, T., Nugent, E. and Smith, J. A. 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.

4.SPIS TABEL

[redacted] 18

[redacted] 19

[redacted] 21

[redacted] 21

[redacted] 24

[redacted] 24

[redacted] 26

[redacted] 28

[redacted] 30

Tabela 10. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia – dane źródłowe 32

Tabela 11. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia – dane źródłowe, analiza wrażliwości 32

Tabela 12. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) 33

[redacted] 34

[redacted] 35

Tabela 15. Koszty jednostkowe olaparybu – Obwieszczenie MZ 35

Tabela 16. Koszty jednostkowe olaparybu – komunikat DGL NFZ 36

Tabela 17. Koszt terapii z udziałem produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) na cykl modelu 36

Tabela 18. Koszty jednostkowe porady ambulatoryjnej związanej z leczeniem niraparybem lub olaparybem w ramach programu lekowego 37

Tabela 19. Oszacowanie kosztu badań diagnostycznych i monitorujących w ramach programu lekowego dla niraparybu i olaparybu 38

Tabela 20. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych 39

Tabela 21. Koszty jednostkowe leczenia zmęczenia 39

Tabela 22. Koszty leczenia działań niepożądanych 39

Tabela 23. Koszty jednostkowe porady ambulatoryjnej kontrolnej 40

Tabela 24. Zestawienie produktów wyznaczających podstawę limitu finansowania substancji czynnych stosowanych w chemioterapii 41

Tabela 25. Koszty jednostkowe (za 1 mg) substancji włączonych do analizy 41

[redacted] 41

[redacted] 42

[redacted] 43

Tabela 29. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z leczeniem chemioterapią 44

Tabela 30. Koszt monitorowania chemioterapii po progresji choroby 44

Tabela 31. Koszty jednostkowy opieki terminalnej 45

[redacted] 45

Tabela 33. Wartości użyteczności w analizie ekonomicznej 46

Tabela 34. Spadek użyteczności spowodowany zdarzeniami niepożądanymi ≥3 stopnia w badaniu ENGOT-OV16/NOVA 47

Tabela 35. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem AE 48

Tabela 36. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości: porównanie niraparyb vs olaparyb 48

Tabela 37. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości: porównanie niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego 49

Tabela 38. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości 51

Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej: niraparyb vs. olaparyb – wariant z RSS 56

Tabela 40. Wyniki analizy ekonomicznej: niraparyb vs. olaparyb – wariant bez RSS 56

Tabela 41. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych 57

Tabela 42. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych – z podziałem na stany modelu 57

Tabela 43. Zestawienie kosztów 57

Tabela 44. Zestawienie kosztów w podziale na poszczególne kategorie 58

Tabela 45. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant z RSS, porównanie niraparyb vs olaparyb 59

Tabela 46. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant bez RSS, porównanie niraparyb vs olaparyb 62

Tabela 47. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: niraparyb vs. olaparyb – wariant z RSS 65

Tabela 48. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: niraparyb vs. olaparyb – wariant bez RSS 65

Tabela 49. Wyniki analizy ekonomicznej: niraparyb vs. brak leczenia podtrzymującego – wariant z RSS 66

Tabela 50. Wyniki analizy ekonomicznej: niraparyb vs. brak leczenia podtrzymującego – wariant bez RSS 66

Tabela 51. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych 66

Tabela 52. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych – z podziałem na stany modelu 67

Tabela 53. Zestawienie kosztów 67

Tabela 54. Zestawienie kosztów w podziale na poszczególne kategorie 67

Tabela 55. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant z RSS, porównanie niraparyb vs RS 68

Tabela 56. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant bez RSS, porównanie niraparyb vs RS 71

Tabela 57. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: niraparyb vs. RS – wariant z RSS 74

Tabela 58. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: niraparyb vs. RS – wariant bez RSS 75

Tabela 59. Wyniki walidacji modelu 80

Tabela 60. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 12.08.2019 r.) 82

Tabela 61. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 12.08.2019 r.) 82

Tabela 62. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (wyszukiwanie zakończone 12.08.2019 r.) 83

Tabela 63. Strategia wyszukiwania w bazach badań w toku: www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu (wyszukiwanie zakończone 12.08.2019 r.) 83

Tabela 64. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu 85

Tabela 65. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 09.03.2020 r.) 88

Tabela 66. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 09.03.2020 r.) 89

Tabela 67. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu 91

5.SPIS RYSUNKÓW I DIAGRAMÓW

Rysunek 1. Struktura modelu decyzyjnego 15
[redacted] 19
[redacted] 20
[redacted] 20
[redacted] 22
[redacted] 22
[redacted] 23
[redacted] 25
[redacted] 25
[redacted] 26
[redacted] 26
[redacted] 29
[redacted] 30
[redacted] 30
[redacted] 31
[redacted] 31
[redacted] 61
[redacted] 64
[redacted] 70
[redacted] 73
[redacted] 74
[redacted] 75
[redacted] 76
[redacted] 77

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne 84
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności 90