

# *Xofigo<sup>®</sup> (dichlorek radu-223)*

*w leczeniu chorych z opornym na kastrację  
rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości,  
bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych*

***Analiza ekonomiczna***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2014**

**Wykonawca:**

[Redacted text]

**Autorzy:**

[Redacted text]

**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bayer Polska Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

**Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 19 września 2014 r.**

## Spis treści

Wykaz skrótów .....	7
Streszczenie .....	9
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. ....	12
1. Analiza ekonomiczna .....	14
1.1. Cel analizy .....	15
1.2. Problem decyzyjny .....	15
1.2.1. Populacja .....	15
1.2.2. Oceniana interwencja.....	16
1.2.3. Komparatory.....	16
1.2.4. Wyniki zdrowotne .....	17
1.2.5. Aktualny sposób finansowania porównywanych interwencji i wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo® .....	18
1.2.6. Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS).....	18
1.3. Metodyka analizy .....	20
1.3.1. Strategia analityczna .....	20
1.3.2. Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna .....	20
1.3.3. Perspektywa analizy .....	21
1.3.4. Horyzont czasowy.....	22
1.3.5. Dyskontowanie.....	22
1.3.6. Model ekonomiczny .....	22
1.3.7. Kategorie parametrów modelu .....	24
1.3.8. Modelowanie przeżycia.....	25
1.3.8.1. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera – badanie ALSYMPCA .....	25
1.3.8.2. Dopasowanie parametrycznych modeli przeżycia .....	28
1.3.9. Inne parametry kliniczne .....	38
1.3.9.1. Czas trwania leczenia.....	38
1.3.9.2. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	40
1.3.9.3. Zdarzenia związane z układem kostnym (SRE) .....	41
1.3.9.4. Dalsza linia leczenia po progresji.....	42
1.3.10. Użyteczności stanów zdrowia.....	43
1.3.10.1. Przegląd systematyczny.....	43

1.3.10.2. Użyteczności przyjęte w modelu .....	60
1.3.12. Analiza kosztów i zużytych zasobów .....	66
1.3.12.1. Koszty jednostkowe leków i świadczeń .....	67
1.3.12.2. Zużycie zasobów .....	75
1.3.12.3. Zestawienie kosztów .....	78
1.3.13. Walidacja modelu .....	80
1.3.13.1. Walidacja wewnętrzna .....	80
1.3.13.2. Walidacja konwergencji .....	80
1.3.13.3. Walidacja zewnętrzna .....	81
1.3.14. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej .....	82
1.3.15. Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej .....	84
1.4. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych .....	88
1.4.1. Metodyka .....	88
1.4.1.1. Cel .....	88
1.4.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych .....	88
1.4.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych .....	88
1.4.1.3. Źródła danych wtórnych .....	88
1.4.2. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych .....	89
1.5. Wyniki analizy podstawowej .....	91
1.5.1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych .....	92
1.5.1.1. Populacja chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu (porównanie: dichlorek radu-223 vs BSC) .....	92
1.5.1.2. Populacja chorych uprzednio leczonych docetaksem (porównanie: dichlorek radu-223 vs Abirateron) .....	95
1.5.2. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (dichlorek radu-223 vs BSC) .....	99
1.5.2.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka .....	99
1.5.2.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	101
1.5.3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (dichlorek radu-223 vs Abirateron + prednizon) .....	104
1.5.3.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka .....	104
1.5.3.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	105
1.5.4. Analiza progowa .....	106
1.5.4.1. Dichlorek radu-223 vs BSC .....	106

1.5.4.2. Dichlorek radu-223 vs Abirateron + prednizon .....	107
1.6. Analiza wrażliwości.....	107
1.6.1. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.....	108
1.6.2. Wyniki analizy wrażliwości dla CUA (dichlorek radu-223 vs BSC) .....	111
1.6.2.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka .....	111
1.6.2.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	117
1.6.3. Wyniki analizy wrażliwości dla CMA (dichlorek radu-223 vs Abirateron + prednizon) .....	123
1.6.3.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka .....	123
1.6.3.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	129
1.7. Analiza kosztów-efektywności dla uzyskanych lat życia (LYG).....	135
1.7.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka .....	135
1.7.1.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) .....	135
1.7.1.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P) .....	135
1.7.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	136
1.7.2.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) .....	136
1.7.2.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P) .....	136
1.8. Dyskusja.....	137
1.9. Ograniczenia analizy .....	141
1.10. Wnioski końcowe .....	142
2. Piśmiennictwo .....	143
3. Załączniki .....	149
3.1. Krzywe Kaplana-Meiera dla podgrup badania <i>ALSYMPCA</i> ze względu na uprzednie stosowanie docetakselu .....	150
3.2. Parametry i jakość dopasowania modeli przeżycia .....	154
3.3. Dichlorek radu-223 vs Abirateron + prednizon: porównanie pośrednie skuteczności (na podst. <i>Xofigo AK 2014</i> ) .....	158
3.4. Ceny urzędowe uwzględnionych substancji czynnych .....	160
3.4.1. Abirateron .....	160
3.4.2. Prednizon.....	160
3.4.3. Goserelina.....	160

3.4.4. Morfina .....	160
3.4.5. Kwas zoledronowy.....	161
3.4.6. Cyklofosfamid .....	162
3.4.7. Winorelbina .....	163
3.5. Substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP	163
3.5.1. Mitoksantron.....	163
3.6. Wycena świadczeń – podanie leków.....	163
3.7. Wartości punktów rozliczeniowych świadczeń z zakresu AOS.....	164
3.8. Wartości punktów rozliczeniowych świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie .....	166
3.9. Wartości punktów rozliczeniowych świadczeń z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej .....	167
3.10. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów stosowanych w terapii RGK w okresie od stycznia do maja 2014 r. (NFZ K/29/08/2014).....	169
3.10.1. Goserelina.....	169
3.10.2. Prednizon.....	170
3.10.3. Morfina .....	170
3.10.4. Winorelbina .....	171
3.10.5. Kwas zoledronowy.....	171
3.11. Wycena świadczeń – diagnostyka .....	173
3.12. Działania niepożądane, zdarzenia kostne (SRE) - katalog JGP.....	173
3.13. Parametryzacja modeli przeżycia (OS, PFS, TSRE).....	175
3.13.1. Rozkład Weibulla .....	175
3.13.2. Rozkład logarytmiczno-normalny.....	175
3.13.3. Rozkład log-logistyczny.....	176
3.14. Badanie ankietowe .....	177
[REDACTED] .....	177
[REDACTED] .....	177
[REDACTED] .....	178
[REDACTED] .....	183
3.15. Wkład autorów w opracowanie raportu .....	187
3.16. Spis tabel .....	188
3.17. Spis wykresów .....	193

## Wykaz skrótów

AA	octan abirateronu (z ang. <i>abiraterone acetate</i> )
AA+P	octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem
AEs	Działania niepożądane (z ang. <i>adverse events</i> )
AFT	model z przeskalowanym czasem życia (z ang. <i>accelerated failure time model</i> )
ALP	fosfataza alkaliczna (z ang. <i>alkaline phosphatase</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AW	Analiza wrażliwości
Bq	bekereł
BSC	najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>best supportive care</i> )
CEA	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> )
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i> )
CMA	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimisation analysis</i> )
CRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. <i>castration resistant prostate cancer</i> )
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i> )
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOX	docetaksel
EQ-5D	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i> )
FACT-P	kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, specyficzny dla choroby (z ang. <i>The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i> )
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>health-related quality of life</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
HUI	Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (z ang. <i>Health Utility Index</i> )
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
IPD	dane poszczególnych chorych (dane „z poziomu pacjenta”; z ang. <i>individual patient data</i> )
ITT	analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	estymator Kaplana-Meiera
LY	lata życia (z ang. <i>life-years</i> )
LYG	zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i> )
mc.	masa ciała
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i> )

<b>PFLY</b>	lata życia wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free life years</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PH</b>	Proporcjonalny hazard
<b>PICO</b>	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PKB</b>	Produkt Krajowy Brutto
<b>PPL</b>	projekt programu lekowego
<b>PPP</b>	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
<b>PPP+P</b>	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
<b>PPS</b>	przeżycie po wystąpieniu progresji choroby (z ang. <i>post-progression survival</i> )
<b>PS</b>	Przegląd systematyczny
<b>PSA</b>	antygen specyficzny dla raka gruczołu krokowego (z ang. <i>prostate-specific antigen</i> )
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i> )
<b>QoL</b>	jakość życia (z ang. <i>quality of life</i> )
<b>Ra-223</b>	dichlorek radu-223
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RGK</b>	Rak gruczołu krokowego (z ang. <i>prostate cancer</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i> )
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SG</b>	metoda pomiaru użyteczności za pomocą loterii (z ang. <i>Standard Gamble</i> )
<b>SRE</b>	zdarzenie kostne (z ang. <i>skeletal related event</i> )
<b>TSRE</b>	czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (z ang. <i>time to first skeletal-related event</i> )
<b>TTO</b>	metoda handlowania czasem (z ang. <i>time trade off</i> )
<b>VAS</b>	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )



## Streszczenie

### ANALIZA EKONOMICZNA

#### Cel

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej zastosowania dichloru radu-223 (produkt leczniczy Xofigo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (CRPC) z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, w ramach programu lekowego finansowanego ze środków budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia.

Analiza została wykonana na zlecenie przedstawiciela Podmiotu odpowiedzialnego (Bayer Polska Sp. z o. o.), w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xofigo®, fiołka 6 ml roztworu do wstrzykiwań, 1 000 kBq/ml w dniu kalibracji,  $T_{1/2} = 11,4$  dnia.

#### Metodyka

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Xofigo® wykonano w oparciu o globalny model farmakoekonomiczny skonstruowany w programie Microsoft Office Excel, udostępniony przez przedstawiciela Podmiotu odpowiedzialnego z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Stany zdrowotne modelu Markowa zdefiniowano ze względu na status progresji choroby (definiowanej w analizie podstawowej wg stężenia PSA) oraz obecności zdarzeń kosztnych (SRE). Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 7 dni.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (CRPC) z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, uprzednio leczeni docetakselem z powodu CRPC lub z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu.

Ocenianą interwencją stanowi stosowanie produktu leczniczego Xofigo® (dichlorek radu-223) jako terapii dodanej do najlepszego postępowania objawowego (BSC). Schemat dawkowania Xofigo® to aktywność 50 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach.

Jako komparatory dla wnioskowanej interwencji w analizie ekonomicznej przyjęto:

- najlepsze postępowanie objawowe (BSC) w populacji chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu oraz
- octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem (AA+P), jako terapia dodana do BSC, w populacji chorych uprzednio leczonych docetakselem.

Analizę ekonomiczną produktu Xofigo® w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym (BSC) wykonano techniką kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Z uwagi na brak istotnych różnic w efektywności klinicznej dichloru radu-223 i abirateronu, wykazany w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego (Xofigo AK 2014), ocenę ekonomiczną produktu Xofigo® względem terapii AA+P w populacji chorych uprzednio leczonych docetakselem przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów (CMA), przyjmując w modelu jednakowe wartości parametrów skuteczności dla ocenianych interwencji i porównując w analizie inkrementalnej całkowite koszty leczenia.

Dane dotyczące kluczowych parametrów efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji – czasu całkowitego przeżycia (OS), czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (TSRE) pochodziły z badania rejestracyjnego III fazy ALSYMPCA (Parker 2013, Sartor 2014), jedynej próby z randomizacją włączonej do analizy klinicznej leku Xofigo® w rozważanym wskazaniu (Xofigo AK 2014).

W modelu przyjęto 10-letni horyzont czasowy, równoważny horyzontowi dożywności. Analizę

podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania interwencji, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych oraz zdarzeń kosztnych, koszty leczenia objawowego (farmakoterapia, radioterapia, wizyty ambulatoryjne i diagnostyka) oraz dalszej chemioterapii po progresji choroby.

Proponowana przez Wnioskodawcę cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Xofigo® (fiolka 6 mL, 1 000 kBq/mL), odpowiadające jednemu podaniu leku, wynosi [REDACTED]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Modelowanie przeżycia (OS, PFS i czasu do wystąpienia pierwszego SRE) przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do danych poszczególnych pacjentów z badania *AL-SYMPCA*. W analizie podstawowej wykorzystano modele log-normalne, najlepiej dopasowane do danych empirycznych zgodnie z kryterium AIC.

Użyteczności stanów zdrowia (PFS, progresja) zaczerpnięto z badania rejestracyjnego *ALSYMPCA*, uznanego za najbardziej odpowiednie źródło danych z uwagi na największą zgodność z charakterystyką docelowej populacji analizy ekonomicznej. W modelu uwzględniono także redukcję użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń kosztnych oraz działań niepożądanych 3.-4. stopnia, w oparciu o dane z publikowanej literatury.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Anali-

zę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1), przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (*AOTM 2010*) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*).

## Wyniki

### *Dichlorek radu-223 vs BSC (populacja z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu)*

#### **Analiza podstawowa (kosztów-użyteczności)**

##### **Analiza z uwzględnieniem RSS**

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania dichlorku radu-223 zamiast wyłącznie leczenia objawowego u chorych z opornym na kastrację RGK, wynosi [REDACTED]  
[REDACTED]

Efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość wynosi [REDACTED] w przeliczeniu na jednego pacjenta leczonego dichlorkiem radu-223 oraz [REDACTED] w ramieniu BSC, co oznacza [REDACTED]  
[REDACTED]. Całkowite koszty leczenia są [REDACTED] w ramieniu otrzymującym dichlorek radu-223.

##### **Analiza bez uwzględnienia RSS**

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania dichlorku radu-223 zamiast wyłącznie leczenia objawowego, wynosi [REDACTED]  
[REDACTED]

Uzyskane efekty zdrowotne wynoszą: [REDACTED]  
[REDACTED], co oznacza [REDACTED]  
[REDACTED]. Całkowite koszty leczenia są [REDACTED] w ramieniu otrzymującym dichlorek radu-223.

### Analiza wrażliwości

W każdym z rozważanych wariantów analizy wrażliwości, terapia z zastosowaniem produktu Xofigo® pozostawała bardziej skuteczna i bardziej kosztowna od leczenia wyłącznie objawowego. Największy wzrost inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności (o ok. 50%) zaobserwowano przy założeniu krzywych Weibulla dla przeżycia całkowitego. W pozostałych wariantach zmiana ICUR względem wartości podstawowej nie przekraczała 25%.

### Analiza dodatkowa (kosztów-efektywności)

#### Analiza z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w wyniku zastosowania dichlorku radu-223 zamiast wyłącznie leczenia objawowego wynosi [redacted]. Dodatkowy efekt zdrowotny terapii z udziałem Xofigo® wynosi [redacted] LYG.

#### Analiza bez uwzględnienia RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w przypadku dodania Xofigo® do standardowego leczenia objawowego CRPC wynosi [redacted].

### Dichlorek radu-223 vs Abirateron + prednizon (populacja uprzednio leczona docetakselam)

### Analiza podstawowa (minimalizacji kosztów)

#### Analiza z uwzględnieniem RSS

Całkowite koszty przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnym są [redacted] w ramieniu otrzymującym Xofigo® (dichlorek radu-223) w porównaniu z terapią abirateronem w skojarzeniu z prednizonem (AA+P) i wynoszą odpowiednio [redacted].

#### Analiza bez uwzględnienia RSS

Całkowite koszty przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnym są [redacted] w ramieniu otrzy-

mującym Xofigo® (dichlorek radu-223) w porównaniu z terapią abirateronem w skojarzeniu z prednizonem (AA+P) i wynoszą odpowiednio [redacted].

### Analiza wrażliwości

W każdym z rozważanych wariantów analizy wrażliwości, koszty strategii z zastosowaniem Xofigo® pozostawały znacząco niższe niż w ramieniu otrzymującym AA+P. Zakres oszczędności kosztów przypadających na jednego chorego leczonego dichlorkiem radu-223 zamiast AA+P wynosi od [redacted].

### Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Xofigo® (dichlorek radu-223) po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu u chorych z CRPC bez przerzutów trzewnych i z objawowymi przerzutami do kości stanowi równie skuteczną i mniej kosztowną alternatywę względem schematu abirateron + prednizon, aktualnie refundowanego ze środków budżetowym w ramach programu lekowego, a oszczędności przypadające na jednego chorego leczonego Xofigo® zamiast AA+P oszacowano na [redacted].

W populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu, dodanie produktu Xofigo® do najlepszego postępowania objawowego (BSC) wiąże się z dodatkowym kosztem rzędu [redacted]. Koszt uzyskania dodatkowego QALY, wynikający z zastosowania dichlorku radu-22 zamiast leczenia wyłącznie objawowego, wynosi [redacted].

Finansowanie dichlorku radu-223 w ramach wnioskowanego programu lekowego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych. Wprowadzenie programu z zastosowaniem produktu Xofi-

go® wpłynie na wydłużenie przeżycia – zarówno całkowitego jak i skorygowanego o jakość – chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

## Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
<b>Analiza ekonomiczna</b>	
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	
1) analizę podstawową;	Rozdział 1.5
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 1.6
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 1.4
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 1.5.1
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdziały 1.5.1.1.1, 1.5.1.1.2, 1.5.1.2.1, 1.5.1.2.2
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdziały 1.5.1.1.3, 1.5.1.2.3
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 1.5.2
3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	nie dotyczy
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 1.5.4.1
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.3.14
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.3.15 szerzej: Rozdział 1.3
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	załączono model w wersji elektronicznej, wykonany w programie <i>Microsoft Office Excel</i>
3. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	Rozdział 1.5.3
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdział 1.5.4.2
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	

1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdziały 1.5.11.3.14
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdziały 1.5.1.1.1, 1.5.1.1.2, 1.5.1.2.1, 1.5.1.2.2, 1.5.2.2, 1.5.3.2, 1.5.4.1, 1.5.4.2, 1.3.14
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	nie dotyczy
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	nie dotyczy
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.	nie dotyczy
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdziały 1.3.5, 1.3.4; 1.5
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Rozdział 1.3.10.1
9. Analiza wrażliwości zawiera:	
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 1.6.1
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 1.6.1
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdziały 1.6.2, 1.6.3
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdziały 1.5.1.1.1, 1.5.1.2.1, 1.5.2.1.1, 1.5.2.2.1, 1.5.3.1.1, 1.5.3.2.1, 1.5.4.1, 1.5.4.2, 1.6.2.1.1, 1.6.2.2.1, 1.6.3.1.1, 1.6.3.2.1, 1.7.1.1, 1.7.2.1
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdziały 1.5.1.1.2, 1.5.1.2.2, 1.5.2.1.2, 1.5.2.2.2, 1.5.3.1.2, 1.5.3.2.2, 1.5.4.1, 1.5.4.2, 1.6.2.1.2, 1.6.2.2.2, 1.6.3.1.2, 1.6.3.2.2, 1.7.1.2, 1.7.2.2
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 1.3.4; Rozdział 1.5
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 1.3.10.1 Rozdział 1.4

# Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej zastosowania dichlorku radu-223 (produkt leczniczy Xofigo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (CRPC) z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, w ramach programu lekowego finansowanego ze środków budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia. Wskazanie do zastosowania produktu Xofigo® obejmuje pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania docetakselu w pierwszej linii leczenia CRPC, a także pacjentów po niepowodzeniu tego leczenia.

Analiza została wykonana na zlecenie przedstawiciela Podmiotu odpowiedzialnego (Bayer Polska Sp. z o. o.), w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xofigo®, fiołka 6 ml roztworu do wstrzykiwań, 1 000 kBq/ml w dniu kalibracji,  $T_{1/2} = 11,4$  dnia.

## 1.2. Problem decyzyjny

Analiza ekonomiczna uwzględnia założenia wykonanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego (*Xofigo APD 2014*) opracowanej w schemacie PICO:

- populacja docelowa (P);
- wnioskowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Xofigo® ze środków publicznych.

### 1.2.1. Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (CRPC) z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, uprzednio leczeni docetakselem z powodu CRPC lub z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację” z zastosowaniem produktu Xofigo® przedstawiono w projekcie opisu programu (*PPL Xofigo 2014*).



Populacja rozważana w analizie jest zgodna z populacją rejestracyjnego, kontrolowanego placebo badania z randomizacją *ALSYMPCA*, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo dodania dichlorku radu-223 (Xofigo®) do najlepszego postępowania objawowego w leczeniu CRPC (główna publikacja *Parker 2013*).

W modelu ekonomicznym wyróżniono trzy populacje ze względu na wcześniejsze stosowanie terapii docetakselem:

- populacja całkowita, odpowiadająca populacji ITT badania *ALSYMPCA*,
- podgrupa pacjentów uprzednio leczonych docetakselem,
- podgrupa pacjentów wcześniej nieleczonych docetakselem.

### 1.2.2. Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest stosowanie produktu leczniczego Xofigo® (dichlorek radu-223) jako terapii dodanej do najlepszego postępowania objawowego (BSC) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, po wcześniejszym leczeniu docetakselem lub z przeciwwskazaniami do jego zastosowania.

Schemat dawkowania produktu leczniczego Xofigo® to aktywność 50 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach. Produkt leczniczy Xofigo® jest przeznaczony do podania dożylnego. Należy go podawać w postaci powolnego wstrzyknięcia (zazwyczaj do 1 minuty).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Xofigo APD 2014*).

### 1.2.3. Komparatory

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych komparatorem powinna być istniejąca praktyka, zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, która potencjalnie może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję (*AOTM 2010*).

W oparciu o analizę problemu decyzyjnego (*Xofigo APD 2014*), biorąc pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne, status refundacyjny poszczególnych interwencji, jak również opierając się na wytycznych Oceny Technologii Medycznych (*AOTM 2010*), jako komparatory dla dichlorku radu 223 w analizie ekonomicznej przyjęto:

- najlepsze postępowanie objawowe (BSC) w populacji chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu oraz

- octan abirateronu w skojarzeniu z glikokortykosteroidem (AA+P) w populacji chorych uprzednio leczonych docetakselem.

W rejestracyjnym badaniu RCT III fazy *ALSYMPCA*, najlepsze postępowanie objawowe (BSC, z ang. *best standard of care; best supportive care*) definiowano jako rutynową opiekę medyczną stosowaną w każdym ośrodku, obejmującą m.in. radioterapię paliatywną wiązkami zewnętrznymi, stosowanie kortykosteroidów, antyandrogenów, ketokonazolu, estrogenów (takich jak dietylstilbestrol lub estramustyna). W okresie od pierwszej iniekcji leku w ramach badania, do 4 tygodni po iniekcji ostatniej dawki leku niedozwolone było stosowanie chemioterapii, zewnętrznej radioterapii obejmującej połowę ciała oraz systemowego leczenia preparatami radioizotopowymi. W praktyce klinicznej, w skład postępowania objawowego CRPC wchodzi także zastosowanie bisfosfonianów, leków przeciwbólowych, antybiotyków oraz innej terapii wspomagającej wg zapotrzebowania chorego (*PUO 2013*).

W oparciu o powyższe uznano, że grupa kontrolna wobec Xofigo® w badaniu *ALSYMPCA*, obejmująca stosowanie placebo wraz z BSC, jest reprezentatywna dla strategii najlepszego postępowania objawowego w warunkach polskich.

#### 1.2.4. Wyniki zdrowotne

Kluczowymi punktami końcowymi związanymi ze skutecznością kliniczną, wykorzystanymi w modelowaniu długookresowych wyników zdrowotnych porównywanych interwencji, były:

- czas przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*),
- czas wolny od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*),
- czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (TSRE, z ang. *time to first skeletal-related event*).

Dane dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji pochodziły z międzynarodowego, rejestracyjnego badania RCT III fazy *ALSYMPCA* (główna publikacja *Parker 2013* oraz *Sartor 2014*). Wyniki analizy przeżycia uzyskane w horyzoncie badania RCT ekstrapolowano na horyzont dożywni, a podstawową miarę efektu zdrowotnego stanowiły – zgodnie z wytycznymi *AOTM 2010* oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*) – lata życia skorygowane o jakość (QALY).

### 1.2.5. Aktualny sposób finansowania porównywanych interwencji i wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo®

Produkt leczniczy Xofigo® nie jest obecnie finansowany systemowo ze środków publicznych. Jako lek dopuszczony do obrotu po dniu 31 grudnia 2011 r., Xofigo® nie jest także stosowany w ramach świadczeń chemioterapii niestandardowej (*Ustawa 2011*, Art. 70 pkt. 4).

Propozycja przedstawiciela Podmiotu Odpowiedzialnego zakłada umieszczenie produktu Xofigo® w wykazie leków refundowanych, dostępnych w ramach programu lekowego (*PPL Xofigo 2014*).

Octan abirateronu (produkt leczniczy Zytiga®) został objęty z dniem 1 stycznia 2014 r. refundacją w ramach programu lekowego "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)", realizowanego u świadczeniobiorców z CRPC, z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu.

Farmakoterapia i inne świadczenia stosowane w ramach najlepszego leczenia objawowego (BSC) są refundowane ze środków publicznych w ramach:

- wykazu leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę (leki przeciwbólowe w tym opioidy, leki przeciwzapalne, antyandrogeny, agoniści LHRH, glikokortykosteroidy doustne);
- wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii (kwas zoledronowy w zakresie wskazań: „C.68. Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku: prewencji powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości”);
- katalogu radioterapii z zakresu świadczeń szpitalnych (teleradioterapia paliatywna);
- katalogu zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie (terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości - podanie izotopu strontu lub izotopu samaru).

### 1.2.6. Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS)

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), dotyczący „

[Redacted text block]

[REDAKCYJNE BLOKI]

Jednocześnie urzędowa cena zbytu produktu Xofigo® zostanie ustalona na poziomie [REDAKCYJNE BLOKI] za opakowanie jednostkowe.

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, analizę ekonomiczną przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka;
- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

## 1.3. Metodyka analizy

### 1.3.1. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Xofigo® wykonano w oparciu o globalny model farmakoeconomiczny skonstruowany w programie Microsoft Excel (*Radium-223 in castration resistant prostate cancer with bones metastases model*; wykonawca: IMS Health), udostępniony przez przedstawiciela Podmiotu odpowiedzialnego z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Zachowując strukturę oraz podstawowe założenia modelu centralnego, w analizie uwzględniono polską praktykę kliniczną związaną z leczeniem CRPC, w tym polskie dane dotyczące zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe leków i świadczeń. Na potrzeby adaptacji wykonano także systematyczne wyszukiwanie danych dotyczących użyteczności wyróżnionych w modelu stanów zdrowotnych w przebiegu opornego na kastrację RGK.

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

W opracowaniu uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1) stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (*AOTM 2010*) oraz 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 (*MZ 02/04/2012*).

### 1.3.2. Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz wykazane w rejestracyjnym badaniu RCT, istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją, a grupą kontrolną, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej dichlorku radu-223 w porównaniu z wyłącznym leczeniem objawowym uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years, QALY*). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora. Inkrementalny współczynnik kosztów-

użyteczności dla porównania dwóch opcji terapeutycznych A i B stanowi iloraz różnicy kosztów ( $C_A$  i  $C_B$ ) oraz wyników zdrowotnych ( $E_A$  i  $E_B$ ) obu strategii, tj. wyraża się wzorem:

$$ICUR [\text{zł}/QALY] = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}.$$

Lata życia skorygowane o jakość są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu w analizach ekonomicznych (AOTM 2010). Oszacowanie kosztu uzyskania roku życia skorygowanego o jakość jest także zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012).

Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) za jednego mieszkańca (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 oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 111 381 zł ( $3 \times 37\,127$  zł; *GUS 31/10/2013*).

Z uwagi na zbliżoną efektywność kliniczną dichloru radu-223 i abirateronu, wykazaną w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego (*Xofigo AK 2014*), porównawczą analizę ekonomiczną produktu Xofigo® względem terapii AA+P w populacji chorych uprzednio leczonych docetakselem (refundowane wskazanie dla abirateronu) przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów (CMA), przyjmując w modelu jednakowe wartości parametrów skuteczności dla ocenianych interwencji i porównując w analizie inkrementalnej całkowite koszty leczenia.

### 1.3.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP),
- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

### 1.3.4. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy krzywych przeżycia całkowitego chorych w rozważanej populacji przyjęto, że 10-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w zaawansowanej postaci raka gruczołu krokowego. Symulacje w modelu przeprowadzono zatem dla horyzontu 10 lat od rozpoczęcia leczenia porównywanymi interwencjami.

### 1.3.5. Dyskontowanie

[Redacted content]

### 1.3.6. Model ekonomiczny

Długookresowe konsekwencje ekonomiczne i zdrowotne leczenia z zastosowaniem dichlorku radu-223 u chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego określono na drodze modelowania. Przeprowadzenie modelowania wynikało z konieczności ekstrapolowania wyników poza okres obserwacji badania klinicznego *ALSYMPCA*, stanowiącego źródło danych dotyczących skuteczności rozważanych strategii leczenia.

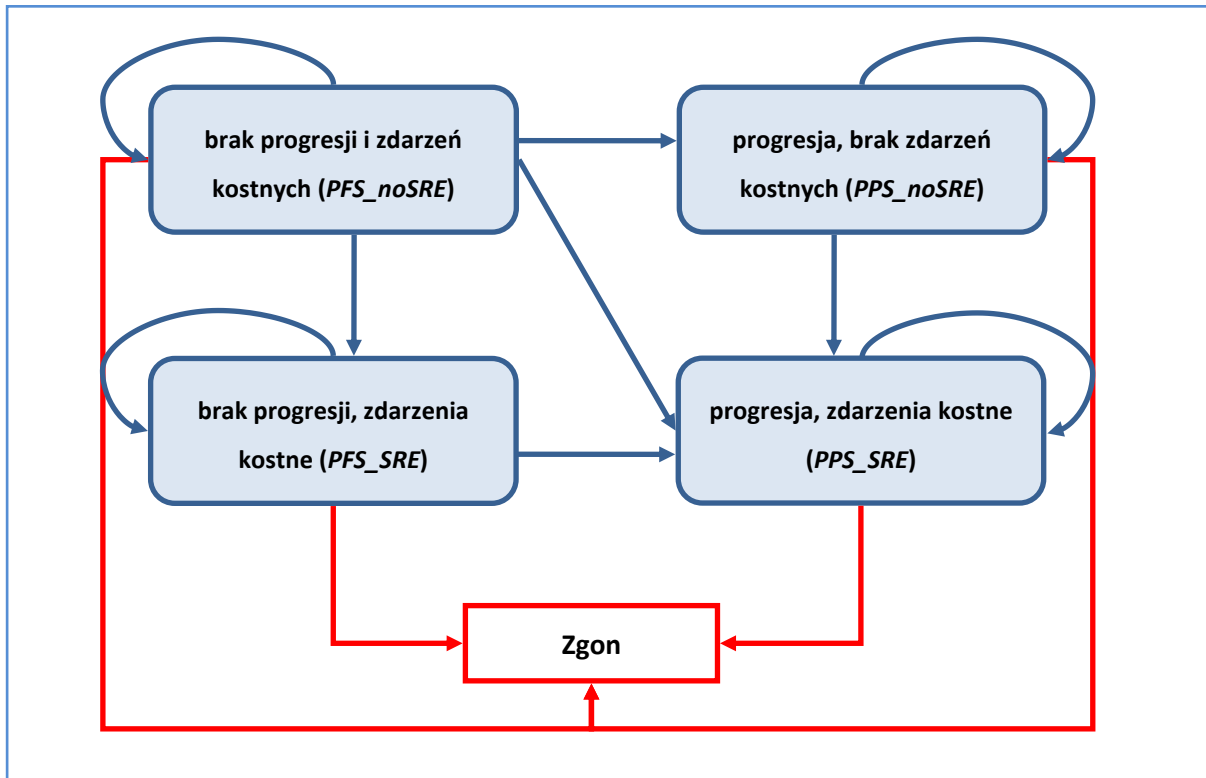
W wykorzystanym modelu Markowa zdefiniowano następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne:

- okres wolny od progresji choroby i zdarzeń kostnych ( $H\_PFS\_noSRE_t$ )

- okres wolny od progresji choroby, po wystąpieniu zdarzenia kostnego ( $H\_PFS\_SRE_t$ )
- okres po wystąpieniu progresji choroby, wolny od zdarzeń kostnych ( $H\_PPS\_noSRE_t$ )
- okres po wystąpieniu progresji choroby i zdarzenia kostnego ( $H\_PPS\_SRE_t$ )
- zgon (stan terminalny).

Strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

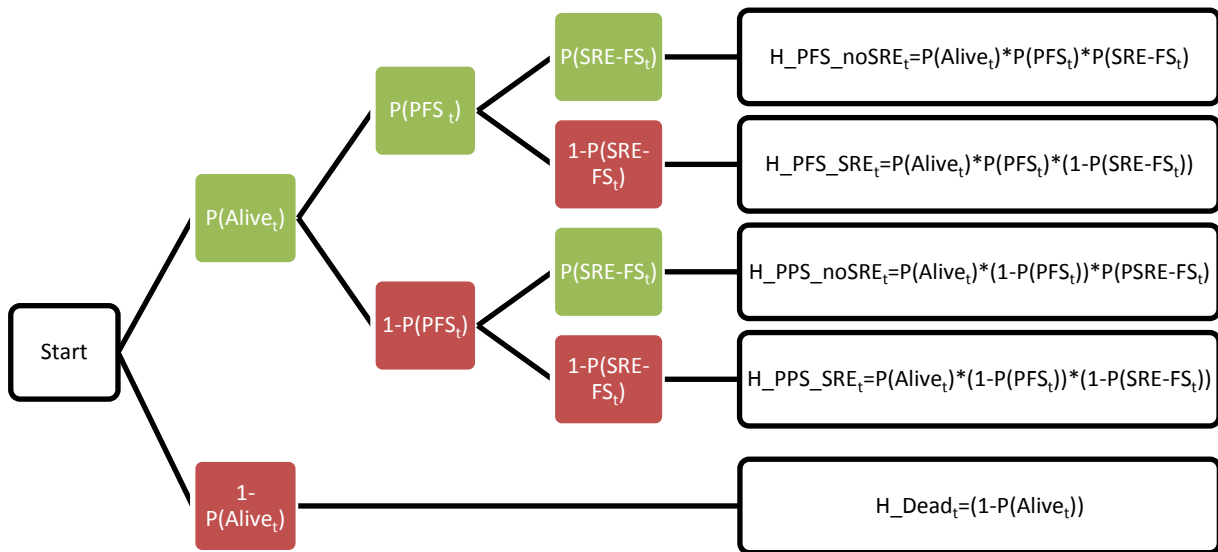
Wykres 1. Schemat modelu ekonomicznego w przebiegu CRPC.



Prawdopodobieństwa znalezienia się w poszczególnych stanach zdrowotnych w każdym cyklu obliczeniowym modelu wyznaczano w oparciu o przebieg krzywych przeżycia: całkowitego (OS), wolnego od progresji (PFS) i czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (TSRE). W modelu uwzględniono opcjonalnie dwa rodzaje krzywych PFS ze względu na wskaźnik biochemicznej oceny progresji choroby (wg PSA lub ALP). Analizę przeżycia wykonano w oparciu o indywidualne dane pacjentów (IPD) z populacji ITT badania *ALSYMPCA*. Uproszczony schemat obliczania proporcji chorych w poszczególnych stanach zdrowotnym modelu przedstawiono na poniższym rysunku.



Wykres 2. Schemat modelu ekonomicznego w zaawansowanym CRPC.



Stanem początkowym modelu, tj. stanem w którym znajduje się kohorta w momencie rozpoczęcia symulacji, jest okres wolny od progresji i zdarzeń kosztnych ( $H_{PFS\_noSRE_t}$ ). Punkt startowy analizy wyznacza rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem porównywanych interwencji (Xofigo®+BSC; Abirateron + BSC; BSC). W każdym kolejnym cyklu chorzy mogą znaleźć się w jednym z pięciu zdefiniowanych stanów, przy czym nie są dopuszczalne następujące przejścia:

- ze stanu po progresji choroby ( $H_{PFS\_noSRE_t}$ ,  $H_{PFS\_SRE_t}$ ) do stanu wolnego od progresji ( $H_{PPS\_noSRE_t}$ ,  $H_{PPS\_SRE_t}$ ),
- ze stanu po wystąpieniu zdarzenia kosztnego ( $H_{PFS\_SRE_t}$ ,  $H_{PPS\_SRE_t}$ ) do stanu wolnego od zdarzeń kosztnych ( $H_{PFS\_noSRE_t}$ ,  $H_{PPS\_noSRE_t}$ ).

Do wyróżnionych stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty oraz użyteczności. Poszczególne parametry modelu mogły być zależne (np. koszty terapii, podania leków, leczenia działań niepożądanych, użyteczności) lub niezależne (np. cykliczne koszty BSC) od stosowanej interwencji.

Długość cyklu w modelu wynosi 7 dni. Biorąc pod uwagę tempo progresji choroby, jak również częstotliwość stosowania porównywanych interwencji, przyjęty cykl uznano za wystarczający do uchwycenia zmian w kosztach i wynikach zdrowotnych między porównywanymi strategiami leczenia.

### 1.3.7. Kategorie parametrów modelu

W modelu kosztów-użyteczności produktu leczniczego Xofigo® można wyróżnić następujące kategorie parametrów wejściowych, szczegółowo opisane w kolejnych podrozdziałach analizy:

- parametry skuteczności, wyznaczające prawdopodobieństwa przejścia między stanami

- krzywe przeżycia całkowitego (OS),
- krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS),
- krzywe czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (TSRE),
- użyteczności stanów zdrowia:
  - użyteczność w okresie wolnym od progresji choroby,
  - użyteczność w okresie po wystąpieniu progresji choroby,
  - utrata użyteczności z powodu zdarzeń związanych z układem kostnym (SRE),
  - utrata użyteczności z powodu działań niepożądanych,
- koszty i zużyte zasoby:
  - koszty nabycia i podania porównywanych interwencji (dichlorek radu-223; abirateron + prednizon),
  - koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
  - koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. Stopnia,
  - koszty dalszej chemioterapii po wystąpieniu progresji,
  - koszty postępowania objawowego – BSC (farmakoterapia, radioterapia, diagnostyka, monitorowanie choroby), w podziale na okres choroby stabilnej i progresji choroby.

Dane źródłowe, metodykę obliczeń oraz wartości parametrów wejściowych modelu kosztów-użyteczności omówiono szczegółowo w kolejnych rozdziałach raportu.

### 1.3.8. Modelowanie przeżycia

Zgodnie z przyjętą strukturą modelu (zob. Wykres 1), w celu wyznaczenia cyklicznych prawdopodobieństw przejścia między zdefiniowanymi stanami zdrowotnymi przeprowadzono modelowanie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (TSRE) dla każdej z porównywanych strategii leczenia CRPC.

#### 1.3.8.1. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera – badanie ALSYMPCA

Analizę przeżycia na potrzeby modelu ekonomicznego przeprowadzono w programie STATA, z wykorzystaniem indywidualnych danych z poziomu pacjentów (IPD) z badania ALSYMPCA. W modelach przeżycia: OS, PFS (progresja opcjonalnie wg PSA lub ALP) i SRE uwzględniono następujące zmienne:

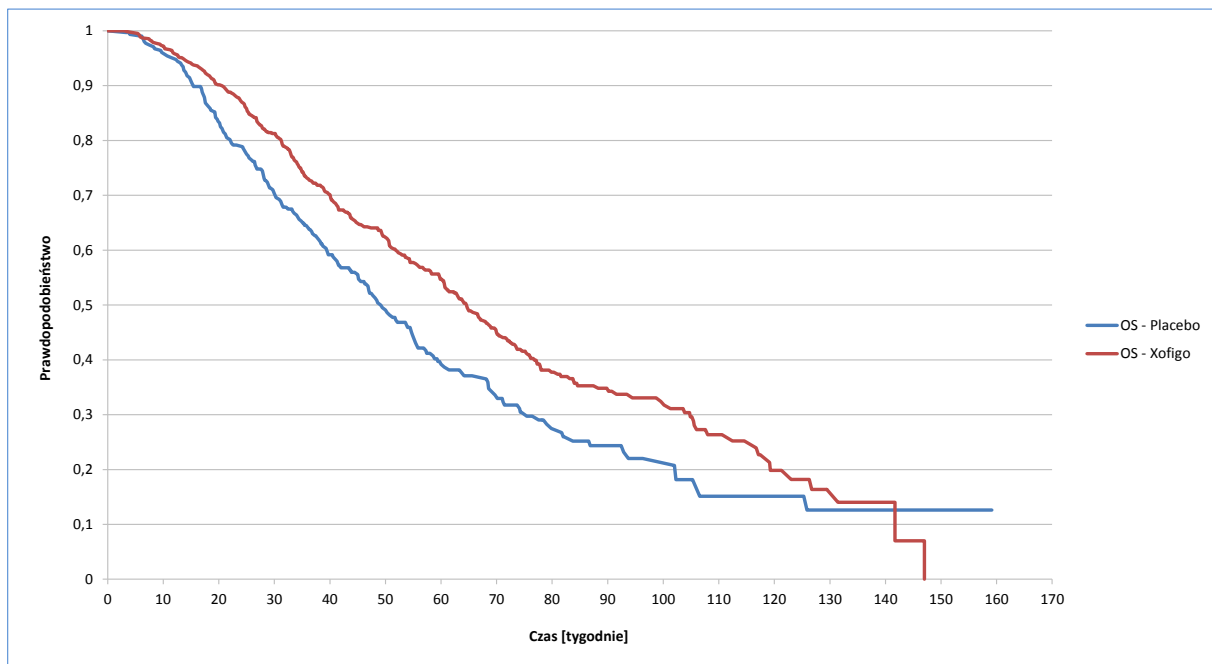
- identyfikator pacjenta,
- ramię leczenia (dichlorek radu-223 vs placebo),
- wyjściowy poziom ALP,
- aktualne użycie bisfosfonianów,
- wcześniejsze stosowanie docetakselu.

Dla populacji całkowitej badania, analizę wykonano w oparciu o model regresji Coxa ze stratyfikacją ze względu na całkowity poziom ALP, aktualne użycie bisfosfonianów oraz uprzednie stosowanie docetakselu. Analiza przeżycia dla podgrup ze względu na wcześniejsze użycie docetakselu została przeprowadzona bez wykorzystania analizy Coxa.

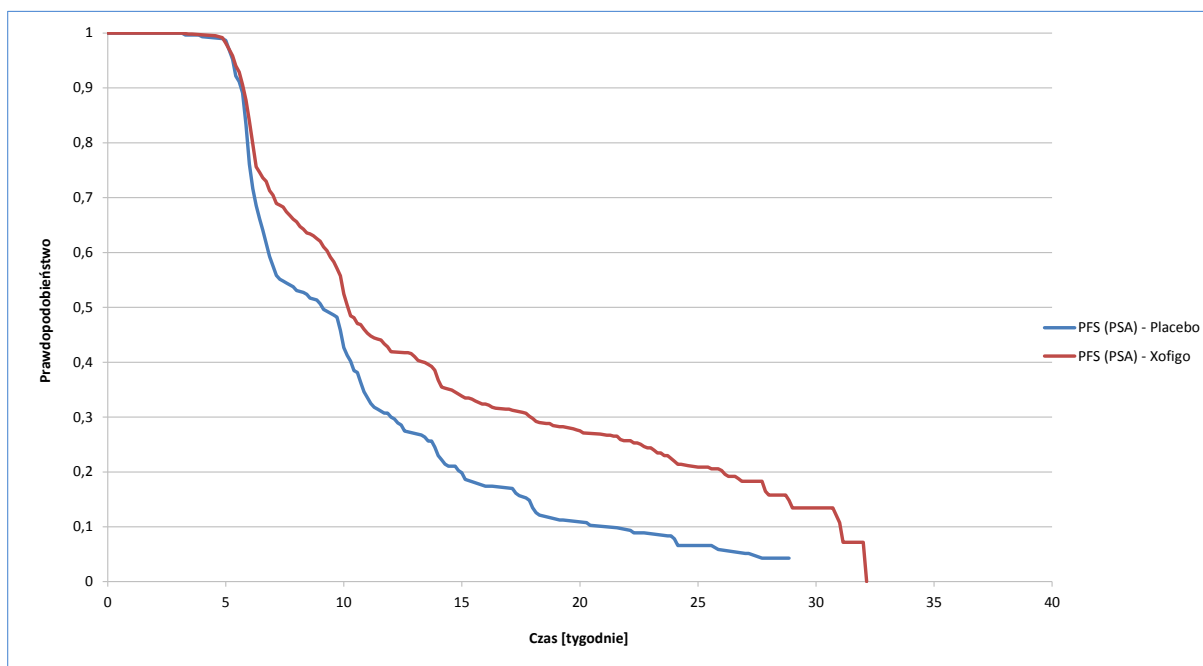
Należy zaznaczyć, że jakość danych dotyczących czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego była niska – proporcja pacjentów z cenzorowaną obserwacją wynosiła 67% w ramieniu Ra-223 i 62% w grupie placebo, co znacząco zmniejszało precyzję oszacowań TSRE. Wysoki odsetek obserwacji uciętych mógł wynikać z harmonogramu obserwacji w badaniu: ocena występowania zdarzeń kostnych była przeprowadzana co 2 miesiące w pierwszych 6 miesiącach, a następnie co 4 miesiące.

Na poniższych wykresach przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera OS, PFS (kolejno wg PSA i ALP) i TSRE dla populacji całkowitej badania ALSYMPCA. Estymatory K-M dla podgrup pacjentów: wcześniej leczonych docetakselem oraz uprzednio nieleczonych DOX zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 3.1).

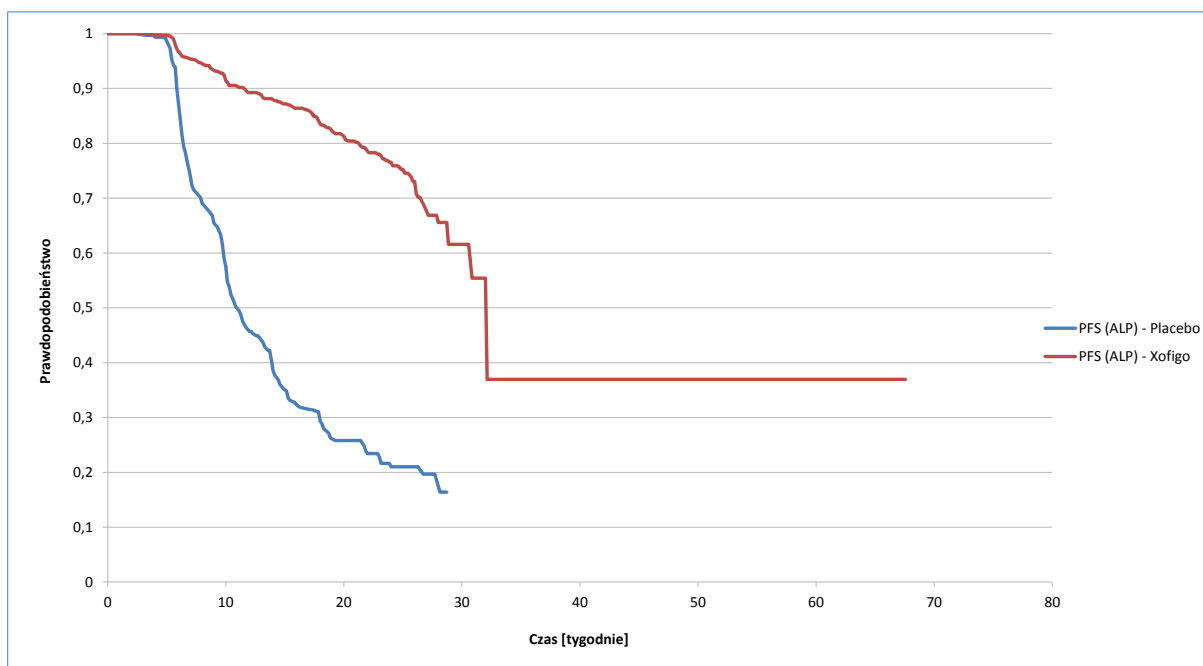
Wykres 3. Estymator Kaplana-Meiera OS – badanie ALSYMPCA; populacja całkowita.



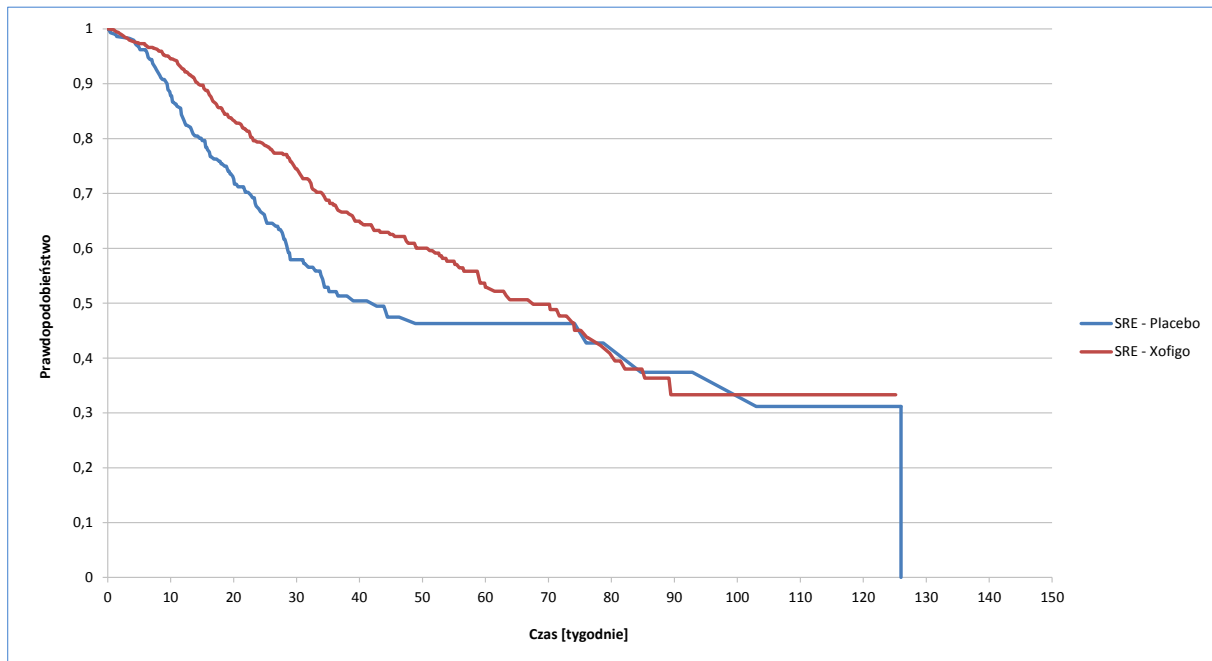
Wykres 4. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru PSA) – badanie ALSYMPCA; populacja całkowita.



Wykres 5. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru ALP) – badanie ALSYMPCA; populacja całkowita.



Wykres 6. Estymator Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia SRE – badanie ALSYMPCA; populacja całkowita.



Dane empiryczne z badania ALSYMPCA, zobrazowane w postaci krzywych Kaplana-Meiera, ekstrapolowano następnie poza horyzont RCT poprzez dopasowanie funkcji parametrycznych. Szczegóły analizy przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

### 1.3.8.2. Dopasowanie parametrycznych modeli przeżycia

Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera rzadko osiągają wartość zero w horyzoncie badania klinicznego, dlatego pełne oszacowanie efektu zdrowotnego stosowanych interwencji wymaga ekstrapolacji krzywych na horyzont dożywotni. Zalecaną metodę modelowania przeżycia stanowi dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do empirycznych danych z badania i użycie jej zarówno w okresie obserwacji badania, jak i w ekstrapolowanej części krzywej (NICE DSU TSD14).

Modelowanie przeżycia (OS, PFS wg PSA, PFS wg ALP) oraz czasu do wystąpienia pierwszego SRE w ramionach dichloru radu-223 oraz placebo przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do danych empirycznych (indywidualnych danych z poziomu pacjenta - IPD) z badania ALSYMPCA, testując najczęściej wykorzystywane w analizach przeżycia modele: Weibulla, wykładniczy, Gompertza, log-logistyczny i logarytmiczno-normalny. Krzywe: wykładnicza, Weibulla i Gompertza są przykładami modeli proporcjonalnego hazardu. Modele te, jak również model log-logistyczny i logarytmiczno-normalny, należą także do klasy modeli „z przeskalowanym czasem przeżycia” (AFT z ang. *accelerated failure-time models*).

Szczegółowy opis parametryzacji modeli przeżycia przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.13).

Jakość dopasowania poszczególnych krzywych do danych empirycznych oceniono w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC), jak również wizualną ocenę wykresów krzywych: dopasowanych i estymatora Kaplana-Meiera.

Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego, w analizie ekonomicznej rozważano oddzielnie dwie populacje pacjentów:

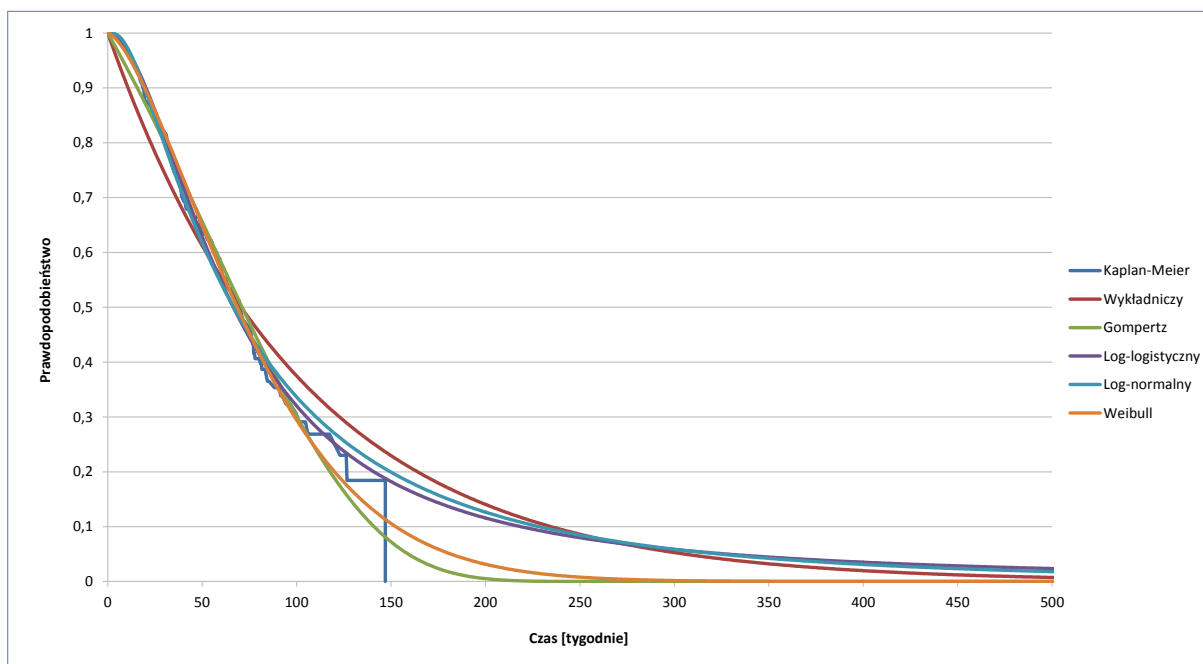
- w podgrupie chorych uprzednio leczonych docetakselem, komparator dla terapii Xofigo® stanowiło zastosowanie abirateronu w skojarzeniu z glikokortykosteroidem (analiza minimalizacji kosztów),
- w podgrupie pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu, Xofigo® porównywano z leczeniem wyłącznie objawowym (analiza kosztów-użyteczności).

W związku z powyższym, w analizie kosztów-użyteczności produktu Xofigo® w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym wykorzystano krzywe przeżycia dla populacji chorych wcześniej nieleczonych docetakselem. Podobnie, w ramach analizy minimalizacji kosztów Xofigo® vs abirateron, krzywe przeżycia pochodziły z podgrupy badania *ALSYMPCA* po niepowodzeniu wcześniej terapii z zastosowaniem docetakselu. W ramach analizy wrażliwości rozważono dodatkowo wariant z wykorzystaniem krzywych przeżycia z populacji całkowitej badania.

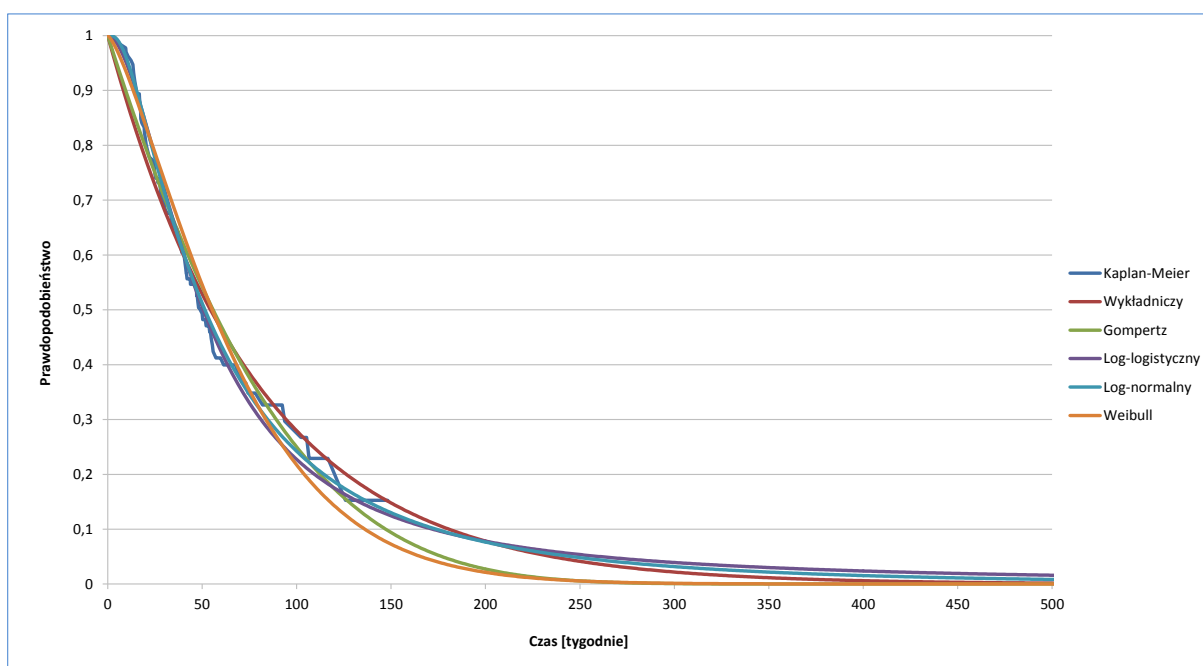
#### 1.3.8.2.1. Populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu (dichlorek radu-223 vs BSC)

Na poniższych wykresach przedstawiono w postaci graficznej dopasowanie poszczególnych modeli parametrycznych przeżycia całkowitego (OS) do danych empirycznych (estymator Kaplana-Meiera) z badania *ALSYMPCA*, kolejno w ramieniu dichlorku radu (+ BSC) oraz w grupie leczenia wyłącznie objawowego (placebo + BSC), w podgrupie chorych nie stosujących uprzednio chemioterapii opartej na docetakselu.

Wykres 7. Dopasowanie parametrycznych krzywych OS do danych empirycznych z badania ALSYMP-CA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOX; ramię leczenia: dichlorek radu-223.

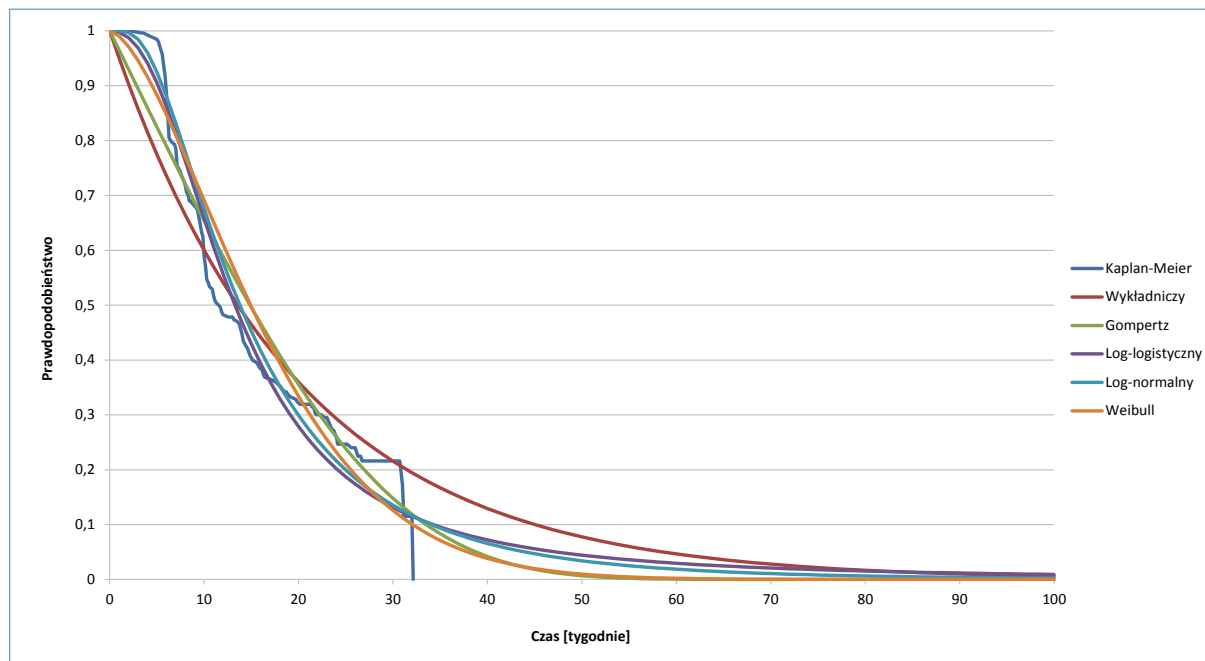


Wykres 8. Dopasowanie parametrycznych krzywych OS do danych empirycznych z badania ALSYMP-CA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOX; ramię leczenia: placebo.

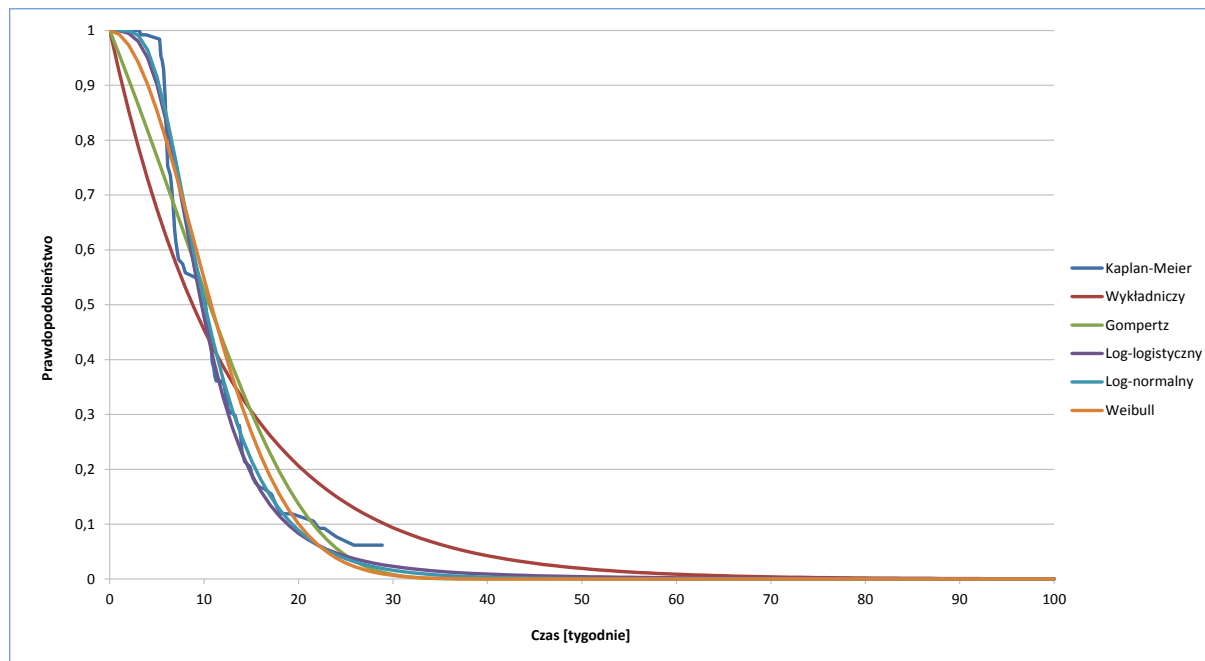


Dopasowanie krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównywanych grupach, kolejno według oceny progresji PSA i ALP, zobrazowano na poniższych wykresach.

Wykres 9. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg PSA) do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOX; ramię leczenia: dichlorek radu-223.

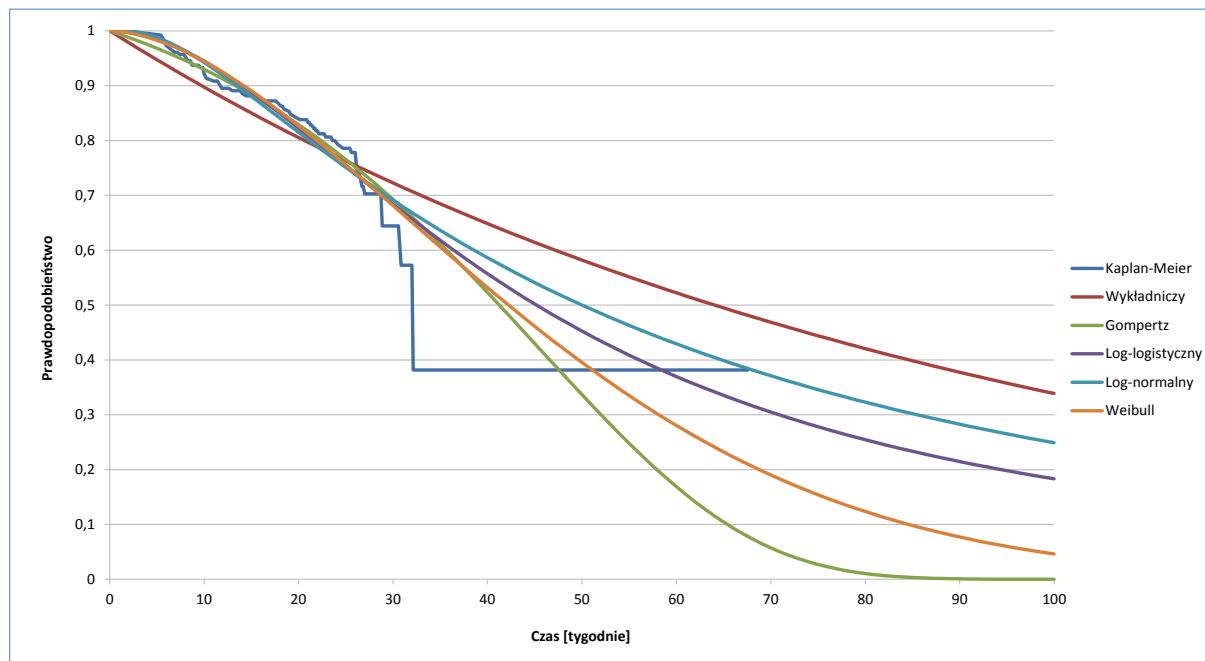


Wykres 10. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg PSA) do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOX; ramię leczenia: placebo.

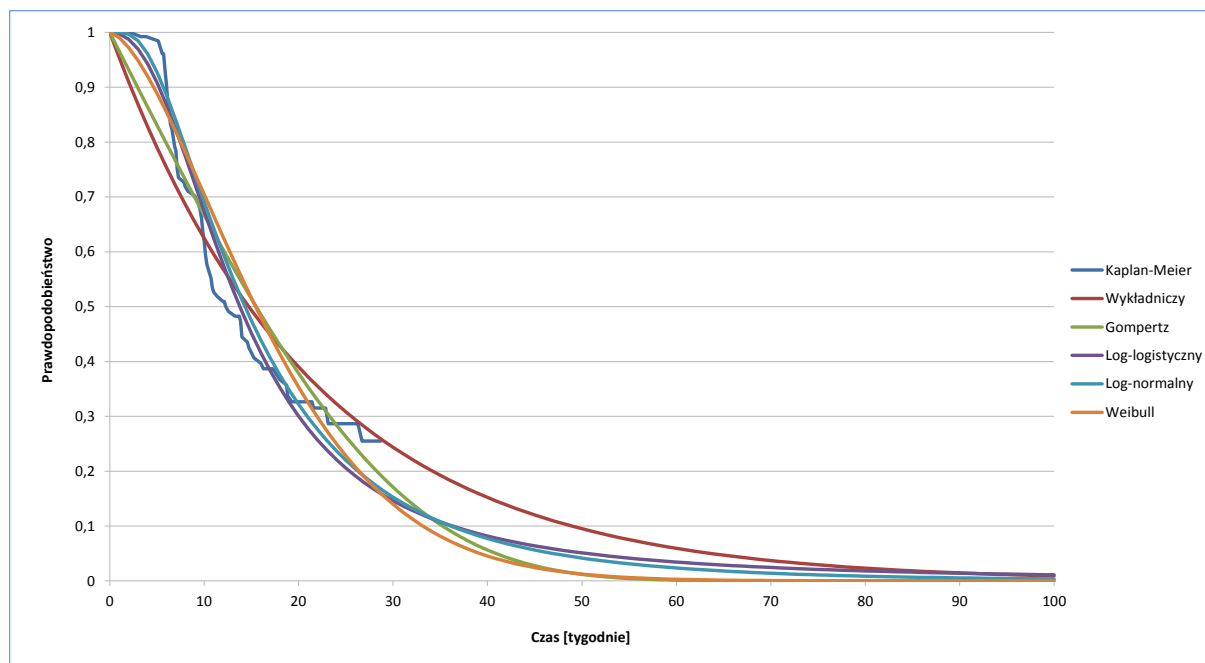




Wykres 11. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg ALP) do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOX; ramię leczenia: dichlorek radu-223.

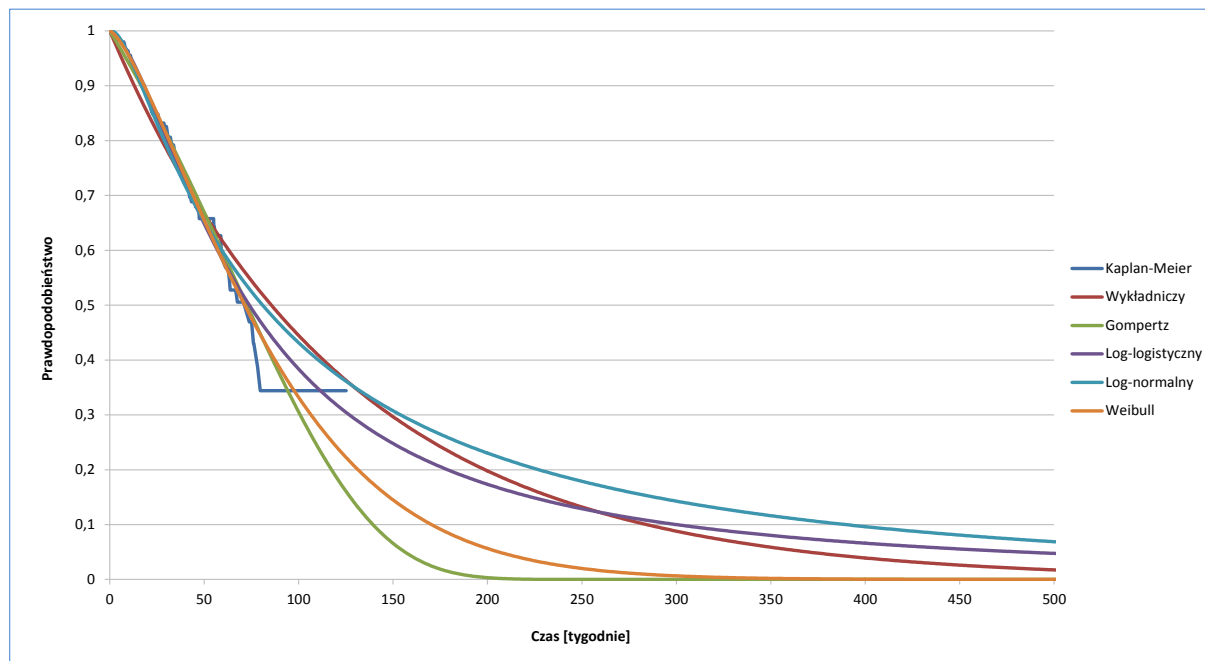


Wykres 12. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg ALP) do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOX; ramię leczenia: placebo.

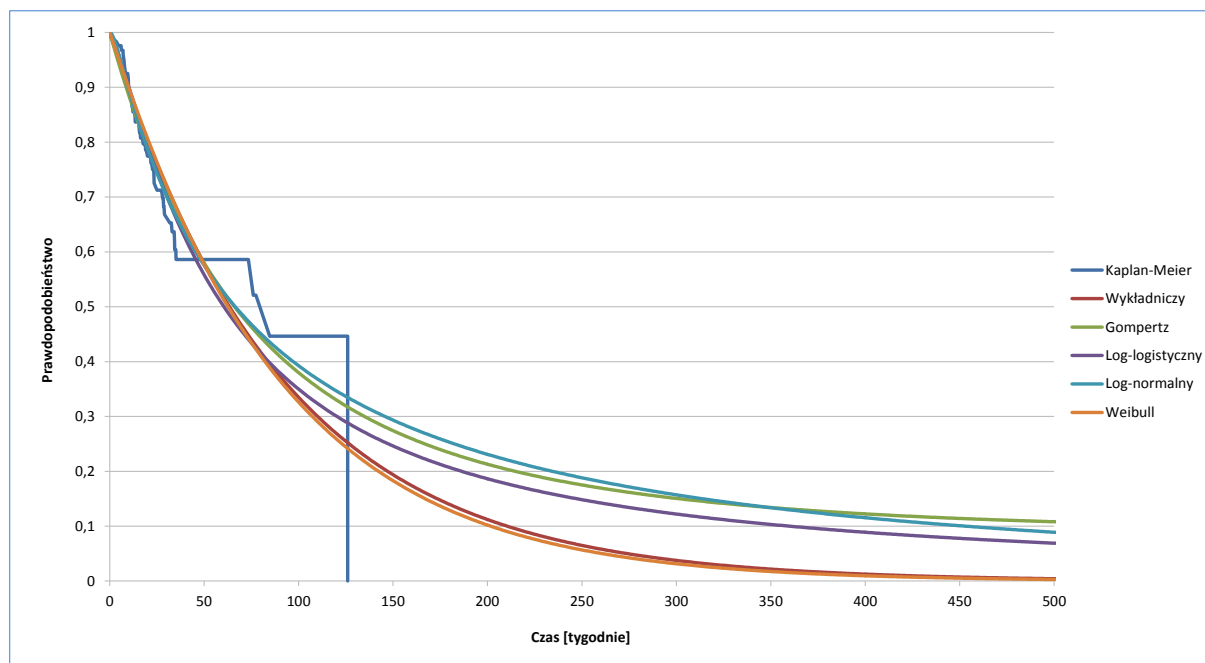


Analogiczne wykresy krzywych czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego w ramionach Xofigo® i placebo, zamieszczono na poniższych wykresach.

Wykres 13. Dopasowanie parametrycznych krzywych TSRE do danych empirycznych z badania AL-SYMPCA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOX; ramię leczenia: dichlorek radu-223.



Wykres 14. Dopasowanie parametrycznych krzywych TSRE do danych empirycznych z badania AL-SYMPCA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOX; ramię leczenia: placebo.



Poza wizualną oceną wykresów krzywych, jakość dopasowania modeli przeżycia oceniono formalnie w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC). Wartości AIC poszczególnych modeli przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.2).

W większości przypadków najniższe wartości AIC, równoznaczne z najlepszym dopasowaniem modelu do danych, uzyskiwano dla funkcji log-normalnej (zob. Tabela 70-Tabela 73). Różnice w jakości dopasowania między modelami log-normalnym i log-logistycznym były generalnie niewielkie. Istotnie, modele te charakteryzują się zbliżonym kształtem, a wybór między nimi ma często znaczenie głównie praktyczne. Modele: Gompertza i wykładniczy w każdym przypadku cechowały się znacznie gorszą jakością dopasowania w porównaniu do pozostałych alternatyw.

Ostatecznie, w analizie podstawowej założono log-normalne krzywe przeżycia dla obu porównywanych ramion leczenia oraz wszystkich punktów końcowych (OS, PFS i TSRE), z uwagi na następujące przesłanki:

- spójność kształtu krzywych między poszczególnymi grupami i punktami końcowymi,
- zgodnie z zaleceniami NICE dotyczącymi modelowania przeżycia w analizach farmakoekonomicznych (*NICE DSU TSD14*), z uwagi na odmienną postać „ogonów” różnych typów krzywych, założenie różnych rozkładów czasu przeżycia (np. Weibulla dla grupy 1 i log-logistycznego dla grupy 2) dla porównywanych grup nie jest zalecane i wymaga szczególnego uzasadnienia klinicznego i biologicznego (*NICE DSU TSD14*),
- w żadnym przypadku krzywa log-normalna nie była znacząco gorzej dopasowana od innych modeli,
- w każdym przypadku krzywa log-normalna była jedną z dwóch najlepiej dopasowanych.

W ramach analizy wrażliwości testowano inne modele o akceptowalnej jakości dopasowania: log-logistyczny i Weibulla. Pominięto natomiast modele Gompertza i wykładnicze, w przypadku których jakość dopasowania była znacząco gorsza w stosunku do pozostałych alternatyw.

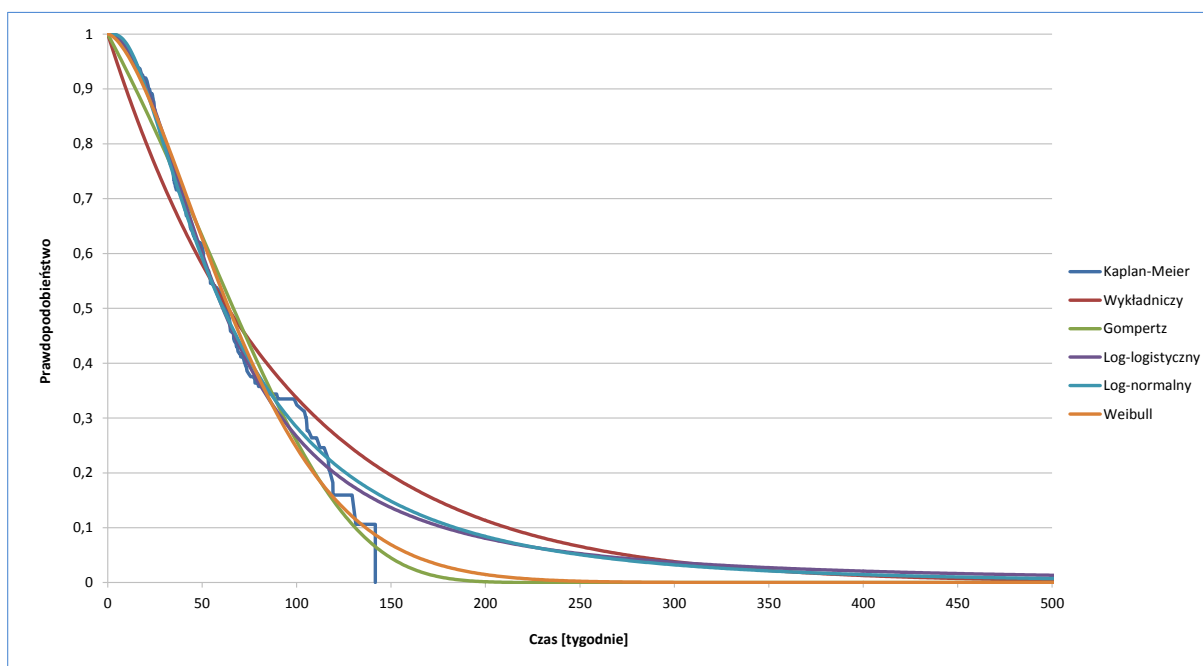
Parametry wykorzystanych krzywych zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 3.2).

W analizie podstawowej założono ocenę progresji biochemicznej choroby wg PSA, co jest zgodne z kryteriami kontynuacji terapii abirateronem w programie lekowym (zob. załącznik B.56. do *MZ 22/08/2014*), natomiast progresję definiowaną wg poziomu ALP rozważano w ramach analizy wrażliwości. Ponadto, zgodnie z założeniem modelu globalnego, w analizie nie rozważano wystąpienia wielokrotnych epizodów zdarzeń kostnych u jednego pacjenta, co należy uznać za założenie konserwatywne.

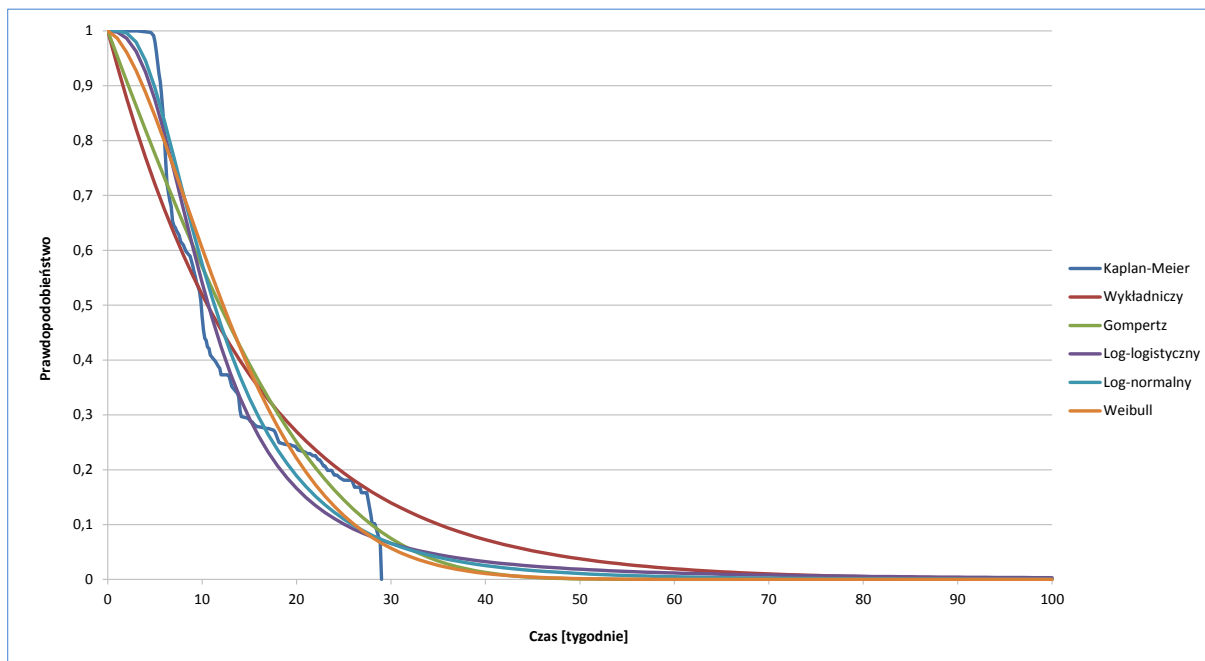
### 1.3.8.2.2. Populacja pacjentów uprzednio leczonych docetakselem (dichlorek radu-223 vs Abirateron + prednizon)

Na poniższych wykresach przedstawiono w postaci graficznej dopasowanie poszczególnych modeli parametrycznych do danych empirycznych (estymator Kaplana-Meiera) z badania ALSYMPCA w ramieniu dichlorku radu, kolejno dla przeżycia całkowitego (PFS), przeżycia wolnego od progresji wg oceny PSA i ALP oraz czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego.

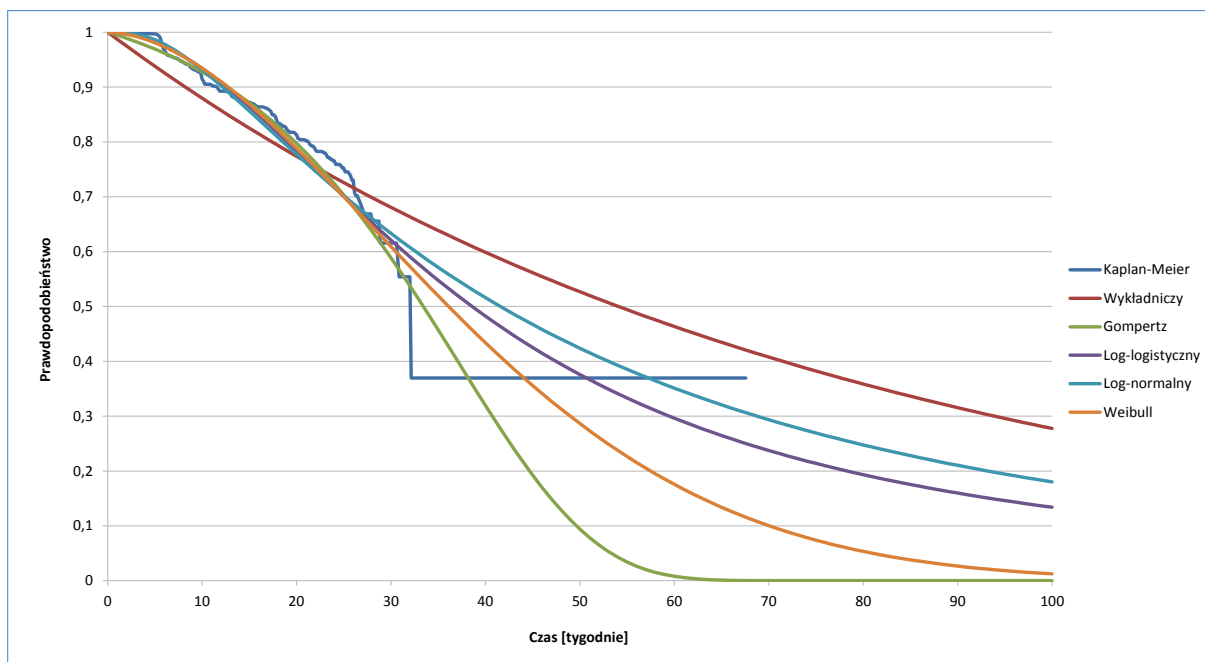
Wykres 15. Dopasowanie parametrycznych krzywych OS do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych uprzednio leczonych DOX; ramię leczenia: dichlorek radu-223.



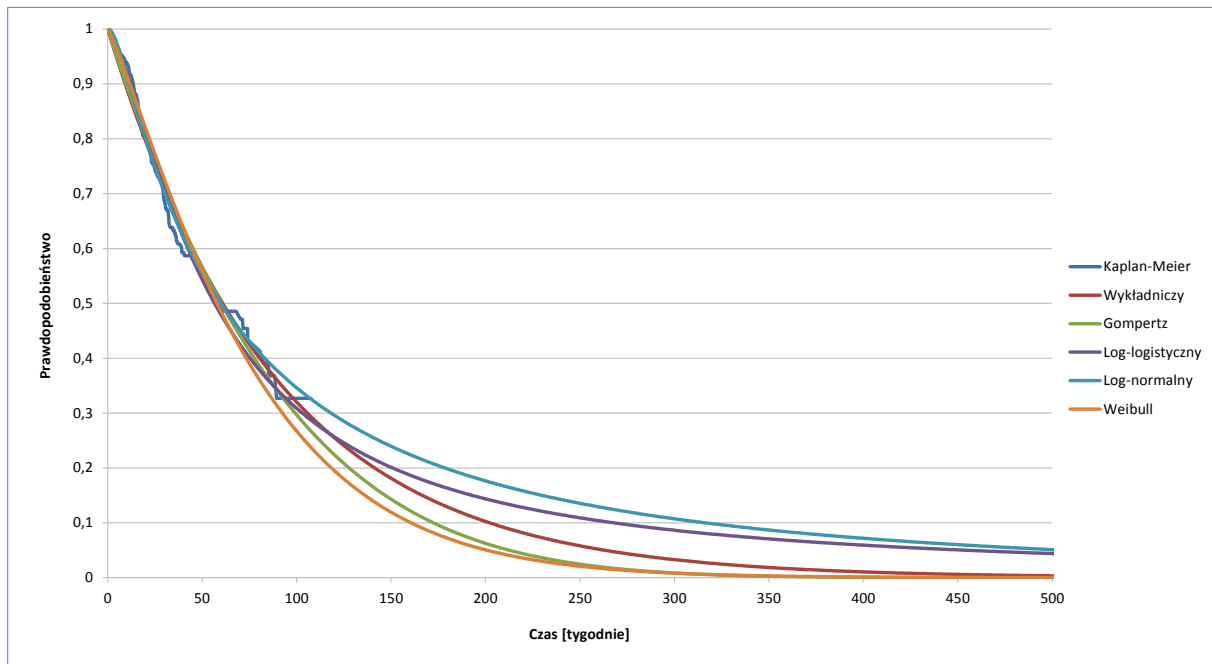
Wykres 16. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg PSA) do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych uprzednio leczonych DOX; ramię leczenia: dichlorek radu-223.



Wykres 17. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg ALP) do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych uprzednio leczonych DOX; ramię leczenia: dichlorek radu-223.



Wykres 18. Dopasowanie parametrycznych krzywych TSRE do danych empirycznych z badania AL-SYMPCA; populacja chorych uprzednio leczonych DOX; ramię leczenia: dichlorek radu-223.



Analogicznie jak w modelowaniu przeżycia w podgrupie chorych nieleczonych uprzednio docetakselem (por. Rozdział 1.3.8.2.1), jakość dopasowania modeli przeżycia oceniono w oparciu o statystyczne kryterium informacyjne Akaike (AIC). Wartości AIC poszczególnych modeli przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.2).

W większości przypadków najniższe wartości AIC, równoznaczne z najlepszym dopasowaniem modelu do danych, uzyskiwano dla funkcji log-normalnej, przy czym różnice w jakości dopasowania między modelami log-normalnym i log-logistycznym były w praktyce niewielkie (zob. Tabela 70-Tabela 73).

Modele log-logistyczny i log-normalny nie mają własności proporcjonalnego hazardu (PH), co uniemożliwia ich zastosowanie w przypadku modelowania opartego na porównaniu pośrednim (tj. z zastosowaniem stałego w czasie hazardu względnego między grupami). Innymi słowy, własność proporcjonalnego hazardu oznacza, że jeśli czas przeżycia dla interwencji A jest określony rozkładem o własności PH o parametrach: kształtu  $\kappa$  i skali  $\lambda_A$ , a hazard względny między grupami  $HR_{B \text{ vs } A}$  jest stały w czasie, to krzywa przeżycia dla interwencji B jest określona funkcją tego samego typu o jednakowym parametrze kształtu  $\kappa$  oraz odpowiednio przeskalowanym parametrem  $\lambda_B$ .

Z uwagi na brak badań klinicznych typu *head-to-head*, porównujących Xofigo® z innym aktywnym leczeniem CRPC, porównanie dichloru radu-223 z abirateronem (oraz z innymi – poza wyłączeniem BSC – opcjonalnymi komparatorami w modelu globalnym) przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie. W związku z powyższym, jedyne opcjonalne krzywe przeżycia dla tych komparacji stano-

wiły modele o własności proporcjonalnego hazardu: Weibulla, Gompertza i wykładniczy. Spośród uwzględnionych modeli PH, model Weibulla charakteryzował się znacząco lepszym dopasowaniem od pozostałych testowanych alternatyw (Gompertza i wykładniczego). W analizie podstawowej dla porównania terapii dichlorkiem radu-223 z abirateronem założono zatem krzywe Weibulla dla wszystkich punktów końcowych (OS, PFS i TSRE).

W przeprowadzonym – w ramach analizy efektywności klinicznej – porównaniu pośrednim skuteczności leczenia dichlorkiem-radu względem abirateronu nie wykazano istotnych różnic między grupami w ocenie czasu przeżycia całkowitego (porównanie dla PFS i czasu do wystąpienia SRE nie było możliwe do wykonania). Streszczenie wyników porównania pośredniego zamieszczono w załączniku (Rozdział 3.3). Na tej podstawie porównanie względem abirateronu przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów (zob. także Rozdział 1.3.2). W modelu przyjęto zatem wartości hazardu względnego dla OS, PFS i czasu do wystąpienia SRE równe HR=1, co jest równoznaczne z założeniem identycznych krzywych przeżycia dla porównywanych ramion leczenia.

Parametry wykorzystanych krzywych zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 3.2).

### 1.3.9. Inne parametry kliniczne

#### 1.3.9.1. Czas trwania leczenia

Dane dotyczące ekspozycji na ocenianą interwencję w badaniu ALSYMPCA przedstawiono w poniższej tabeli (dane niepublikowane, przedstawione w protokole badania: *Algeta ASA Protocol: BC1-06*).

Tabela 1. Średnia liczba iniekcji Ra-223 na podstawie badania klinicznego ALSYMPCA.

Parametr	Dichlorek radu-223	Placebo
Liczebność populacji (n)	600	301
Średnia liczba iniekcji	5,1	4,5
SD liczby iniekcji	1,45	1,74
Mediana liczby iniekcji	6,0	5,0
Zakres liczby iniekcji (min – max)	1 – 6	1 – 6

Średnia liczba iniekcji produktu Xofigo® wyniosła 5,1, przy czym maksymalną liczbę 6 podań otrzymało 63% pacjentów.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego, leczenie produktem Xofigo® trwa do czasu podania wszystkich 6 dawek leku lub do podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu świadczeniobior-

cy. [REDACTED]

Zgodnie z opisem programu leczenia opornego na kastrację RGK (Załącznik B.56 do MZ 22/08/2014), leczenie abirateronem jest kontynuowane do wystąpienia progresji choroby (definiowanej w oparciu o kryteria kliniczne, biochemiczne i radiologiczne) lub wystąpienia objawów nadwrażliwości na octan abirateronu, bez określania maksymalnej długości terapii. Podobnie, w rejestracyjnym badaniu COU-AA-301 abirateron stosowano dopóki chory osiągał korzyść kliniczną z terapii, przy czym decyzja odnośnie korzyści z leczenia była podejmowana w oparciu o kryteria radiologiczne, biochemiczne (PSA) i kliniczne (ból, SRE, nowe leczenie) progresji. W związku z powyższym uznano za zasadne założenie średniego czasu leczenia AA+P w programie na poziomie obserwowanym w badaniu RCT.

Biorąc pod uwagę, że rozkład czasu leczenia charakteryzuje się często prawostronną asymetrią w przypadkach braku ograniczeń odnośnie maksymalnej długości leczenia, założenie mediany czasu leczenia AA+P w modelu należy uznać za założenie konserwatywne (w przypadkach prawostronnej skośności, mediana jest zazwyczaj mniejsza od średniej (wartości oczekiwanej)).

Przyjęte założenia podstawowe zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Średnia liczba iniekcji Ra-223 oraz długość terapii abirateronem.

Parametr	Czas trwania terapii	Źródło
Dichlorek radu-223	[REDACTED]	[REDACTED]
Abirateron	[REDACTED]	[REDACTED]



Leczenie z zastosowaniem dichlorku radu-223 i abirateronu stanowi terapię dodaną do najlepszego postępowania objawowego, co oznacza, że w każdym ramieniu modelu i w każdym cyklu doliczono koszty BSC.

### 1.3.9.2. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie uwzględniono koszty oraz redukcję użyteczności związane z działaniami niepożądanymi w stopniu 3. i 4. Zgodnie z założeniami modelu globalnego uwzględniono najczęściej występujące oraz istotne klinicznie AE. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w porównywanych ramionach badania ALSYMPCA zestawiono w tabeli.

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z terapią dichlorkiem radu-223 i BSC na podstawie badania klinicznego ALSYMPCA.

Działanie niepożądane	Prawdopodobieństwo wystąpienia		Źródło
	BSC	Dichlorek radu-223	
Neutropenia	0,66%	2,17%	ALSYMPCA
Gorączka neutropeniczna	0,33%	0,17%	ALSYMPCA
Zmęczenie	5,98%	4,00%	ALSYMPCA
Nudności	1,66%	1,67%	ALSYMPCA
Wymioty	2,33%	1,67%	ALSYMPCA
Anemia	12,96%	12,67%	ALSYMPCA
Małopłytkowość	1,99%	6,33%	ALSYMPCA
Bóle kości	25,58%	20,83%	ALSYMPCA
Biegunka	1,66%	1,50%	ALSYMPCA

W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych w ramieniu abirateron + prednizon, obliczone jako iloraz częstości występowania danego AE w ramieniu dichlorku radu-223 (zob. Tabela 15) oraz wartości ryzyka względnego dla porównania dichlorek radu-223 vs abirateron, pochodzących z porównania pośredniego Ra-223 vs abirateron (Xofigo AK 2014).

Tabela 4. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z terapią AA+P na podstawie porównania pośredniego dichlorek radu-223 vs AA+P (Xofigo AK 2014).

Działanie niepożądane	RR (RA-223 vs AA+P)	Prawdopodobieństwo wystąpienia	Źródło
Neutropenia	6,52	0,33%	RR: Porównanie pośrednie (Xofigo AK 2014) Prawdopodobieństwo podstawowe (Ra-223): ALSYMPCA (zob.
Gorączka neutropeniczna	0,14	1,19%	
Zmęczenie	0,77	5,19%	

Działanie niepożądane	RR (RA-233 vs AA+P)	Prawdopodobieństwo wystąpienia	Źródło
Nudności	1,30	1,28%	Tabela 3)
Wymioty	0,83	2,01%	
Anemia	1,02	12,42%	
Małopłytkowość	1,16	5,46%	
Bóle kości	0,99	21,04%	
Biegunka	1,00	1,50%	

### 1.3.9.3. Zdarzenia związane z układem kostnym (SRE)

Przerzuty do kości mają kluczowe znaczenie w przebiegu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, stanowiąc jedną z głównych przyczyn występowania zdarzeń związanych ze układem kostnym (z ang. *Skeletal-Related Events*, SRE). Występujące w tym procesie złamania kręgow, deformacje i złamania patologiczne, kompresja rdzenia kręgowego, konieczność dodatkowych radioterapii oraz zabiegi chirurgiczne generują dodatkowe koszty oraz obniżenie jakości życia chorych.

Zdarzenia kostne definiowano w badaniu ALSYMPCA jako:

- 25% wzrost wskaźnika nasilenia bólu w porównaniu do wartości wyjściowej po 15 dniach (podczas pierwszych 16 tygodni trwania badania),
- zwiększenie zużycia środków przeciwbólowych, wzrost definiowany jest jako zmiana do wyższego poziomu, lub  $\geq 50\%$  wzrost spożycia silnych opioidów, w czasie pierwszych 2 tygodni po pierwszej iniekcji,
- objawy neurologiczne będące następstwem manifestacji RGK ze strony układu kostno-szkieletowego,
- nowe złamania patologiczne (kręgosłupa i inne),
- ortopedyczne interwencje chirurgiczne związane z przebiegiem raka gruczołu krokowego;
- kolejna radioterapia mająca na celu łagodzenie bólów kostnych,
- zastosowanie radioizotopów do łagodzenia nowych symptomów zdarzeń kostnych;
- zastosowanie kortykosteroidów do łagodzenia bólów kostnych,
- zastosowanie chemioterapii, bisfosfonianów lub terapii hormonalnej do leczenia progresji choroby układu kostno-szkieletowego.

Mediana czasu do pierwszego zdarzenia związanego ze układem kostnym w populacji otrzymującej dichlorek radu-223 wyniosła 15,6 miesiąca, natomiast w podgrupie otrzymującej placebo była równa 9,8 miesiąca. Częstość jakiegokolwiek epizodu SRE w modelu wyznaczano w oparciu o przebieg krzy-

wych czasu do wystąpienia zdarzenia kostnego (zob. Rozdział 1.3.8), natomiast strukturę występowania poszczególnych rodzajów SRE wyznaczano oddzielnie dla każdego ramienia leczenia, w oparciu o dane z badań: *ALSYMPCA* (Ra-223; placebo) i *COU-AA-301* (AA+P). Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Struktura występowania poszczególnych SRE w czasie terapii dichlorkiem radu-223, BSC oraz abirateronem (CSR Xofigo, Logothetis 2012)

SRE	BSC (n = 307)		Ra-223 (n = 614)		Abirateron (n = 797)	
	Liczba zdarzeń	Udział w łącznej liczbie SRE	Liczba zdarzeń	Udział w łącznej liczbie SRE	Liczba zdarzeń	Udział w łącznej liczbie SRE
Patologiczna złama- nia kości	12	9,92%	25	12,08%	36	15,25%
Kompresja rdzenia kręgowego	14	11,57%	16	7,73%	45	19,07%
Radioterapia	95	78,51%	164	79,23%	145	61,44%
Zabieg chirurgiczny	0	0,00%	2	0,97%	10	4,24%
łącznie	121	100%	207	100%	236	100%

Przedstawiona struktura udziałów poszczególnych rodzajów zdarzeń w łącznej liczbie SRE posłużyła jako wagi do obliczania średniego kosztu leczenia epizodu oraz średniej utraty użyteczności związanej z występowaniem zdarzeń kostnych.

#### 1.3.9.4. Dalsza linia leczenia po progresji

W modelu uwzględniono koszty stosowania jednej linii dalszego leczenia po progresji choroby. W świetle braku standardowych schematów trzeciej linii CTH założono, że struktura dalszej chemioterapii będzie jednakowa dla każdego ramienia modelu.

W poniższej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów otrzymujących leczenie drugiej linii. Dane te zostały zaczerpnięte z badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych przeprowadzonego na potrzeby niniejszego raportu (zob. Rozdział 3.14). Uwzględniono trzy schematy leczenia najczęściej podawane przez ekspertów.

Tabela 6. Terapie stosowane obecnie w drugiej linii leczenia CRPC.

Terapia	Odsetek chorych otrzymujących leczenie	Źródło
Cyklofosfamid	4%	Badanie ankietowe (zob. Rozdział 3.14)
Mitoksantron	6%	
Winorelbina	4%	

Zgodnie z założeniem modelu globalnego, w obliczeniach kosztów przyjęto średnio trzy cykle leczenia dla każdego schematu CTH. Schematy dawkowania leków opisano w Rozdziale 1.3.12.2.1

### 1.3.10. Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym produktu leczniczego Xofigo® (dichlorek radu-223), zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano odpowiednie indeksy użyteczności wykorzystywane do korygowania przeżycia całkowitego uzyskiwanego w kolejnych cyklach symulacji. Wyrażona za pomocą użyteczności jakość życia pacjentów w modelu obejmowała następujące stany zdrowotne związane z przebiegiem choroby i procesem jej leczenia:

- Okres wolny od progresji choroby (PFS);
- Okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS),

z dodatkowym uwzględnieniem utraty użyteczności związanej z wystąpieniem działań niepożądanych oraz zdarzeń kosztnych w przebiegu choroby.

#### 1.3.10.1. Przegląd systematyczny

Zgodnie z wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby, w trzech bazach informacji medycznych:

- EmBase przez Elsevier;
- CEA Registry.

Pierwotnego przeszukania wyżej wymienionych baz informacji medycznej dokonano w dniu 5 grudnia 2013 roku (Embase) oraz 6 grudnia 2013 roku (CEA Registry). Aktualizację wyszukiwania w obu bazach przeprowadzono w dniu 13 marca 2014 roku. W dniu 19 września 2014 roku wykonano ponowną aktualizację wyszukiwania. Dodatkowo przeprowadzono przegląd referencji oraz szybki przegląd zasobów Internetu (google.com).

##### 1.3.10.1.1. Kryteria włączenia badań dotyczących jakości życia

Poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria, na podstawie których decydowano o włączeniu badań do analizy.

- Populacja: zaawansowany rak gruczołu krokowego (przerzutowy i/lub oporny na kastrację);

- **Metodyka:** badania pierwotne lub wtórne w których dokonano oceny jakości życia chorych w rozważanej populacji chorych;
- **Język:** publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

### 1.3.10.1.2. Strategia wyszukiwania

Szczegółowa strategia wyszukiwania przedstawiona została w poniższej tabeli.

*Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację - Embase.*

Nr	Zapytania (kwerendy)
#1	'time trade off' OR 'standard gamble' OR 'eq-5d' OR 'sf-6d' OR 'qaly'/exp OR 'quality adjusted life years'/exp
#2	Utility OR utilities AND ('cost'/exp OR 'health'/exp OR quality OR index)
#3	#1 OR #2
#4	'prostate cancer'/exp
#5	'castration-resistant' OR 'hormone-resistant' OR 'hormone-refractory' OR metastat*OR crpc OR hrpc
	#3 AND #4 AND #5

Data przeszukiwania: 13 marzec 2014 rok

*Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację – CEA Registry.*

Zapytania (kwerendy)	Wynik
metastatic prostate cancer	8
castration-resistant prostate cancer	1
hormone-resistant prostate cancer	0
hormone-refractory prostate cancer	1

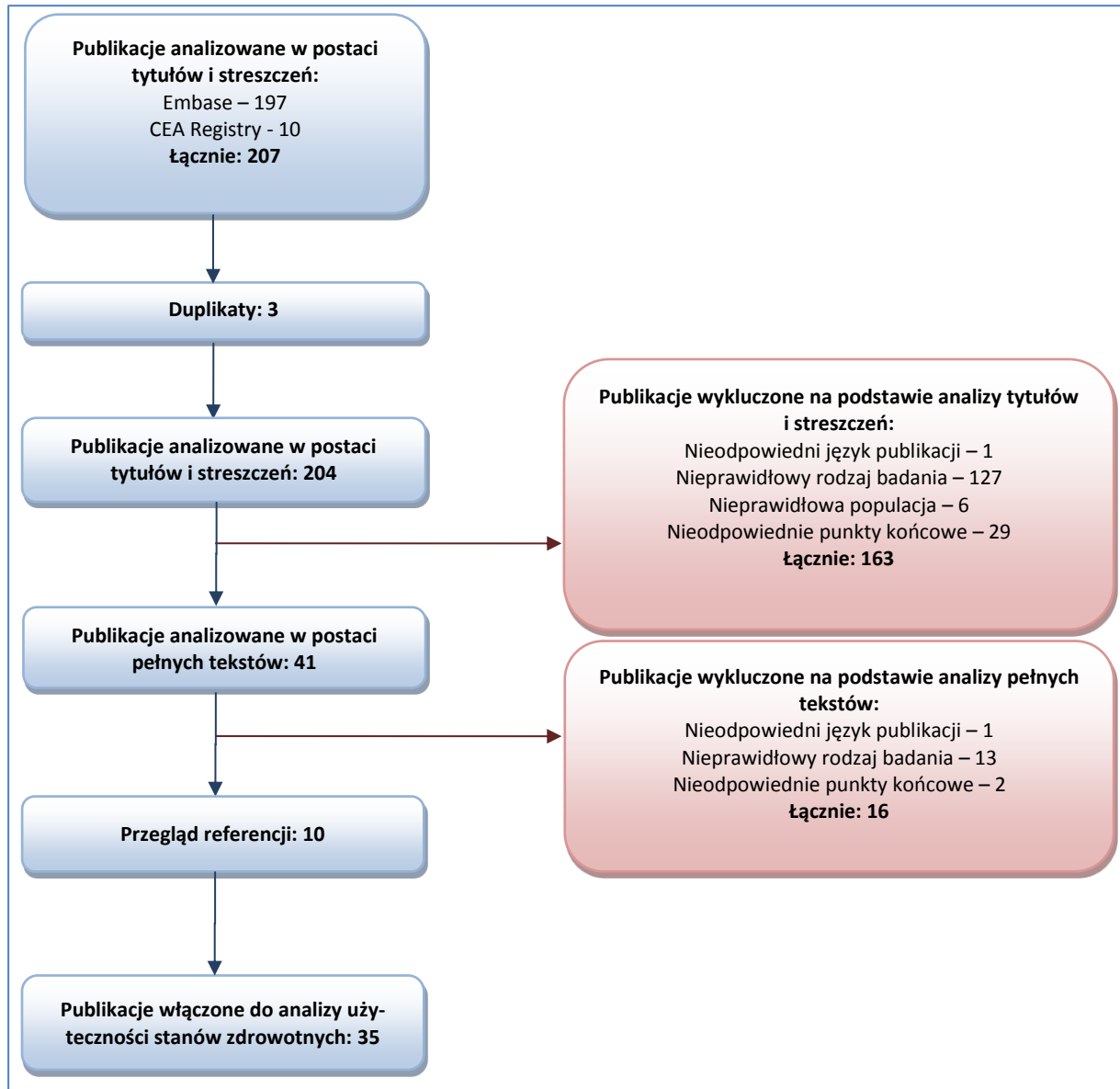
Data przeszukiwania: 13 marzec 2014 rok

### 1.3.10.1.3. Selekcja badań i wyniki wyszukiwania

W wyniku zastosowania wyżej opisanej strategii (13 marzec 2014 rok) w wyniku pierwotnego wyszukiwania w bazie medycznej Embase uzyskano 197 trafień, natomiast w CEA Registry 10 trafień. Po przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 41 publikacji, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniło 35 publikacji (w tym 10 publikacji włączonych w wyniku przeszukania referencji oraz zasobów Internetu).

Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań ekonomicznych zawierających użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 19. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji (na dzień 13 marca 2014 roku).



W dniu 19 września 2014 roku została przeprowadzona ponowna aktualizacja wyszukiwania w bazach medycznych Embase oraz CEA Registry, w wyniku której zidentyfikowana została 1 publikacja spełniająca kryteria włączenia do przeglądu użyteczności stanów zdrowia.

Oszacowania użyteczności stanów zdrowotnych występujących w zaawansowanym raku gruczołu krokowego opornego na kastrację pochodzące z badań zidentyfikowanych w wyniku wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych badaniach (na dzień 31 marca 2014 roku).

Bada- nie	Metoda pomiaru użytecz- ności, populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności	
<i>Bahl 2013a, Bahl 2013b</i>	Badanie jakości życia, EQ-5D QOL, przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację, po terapii docetakselem, w czasie terapii kabazytakselem + prednizolon	Wyjściowy	0,698 (0,654-0,741)	
		2 cykl terapii	0,730 (0,689-0,770)	
		4 cykl terapii	0,765 (0,719-0,812)	
		6 cykl terapii	0,761 (0,716-0,805)	
		8 cykl terapii	0,781 (0,711-0,851)	
		10 cykl terapii	0,817 (0,743-0,891)	
		30 dni po zakończeniu leczenia	0,695 (0,633-0,756)	
<i>Bennet 1997</i>	TTO, przerzutowy rak gruczołu krokowego	Ocena lekarzy	Choroba stabilna	0,92 <sup>^^</sup>
			Wczesna progresja choroby	0,83 <sup>^^</sup>
			Zaawansowany przerzutowy rak gruczołu krokowego	0,42 <sup>^^</sup>
		Ocena pacjentów z lokalnym rakiem gruczołu krokowego	Choroba stabilna	0,88 <sup>^^</sup>
			Wczesna progresja choroby	0,53 <sup>^^</sup>
			Zaawansowany przerzutowy rak gruczołu krokowego	0,05 <sup>^^</sup>
Ocena pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego	Wczesna progresja choroby	0,78 <sup>^^</sup>		
	Zaawansowany przerzutowy rak gruczołu krokowego	0,58 <sup>^^</sup>		
<i>Bennett 1996</i>	TTO, przerzutowy rak gruczołu krokowego	Ocena lekarzy (25 urologów oraz 18 onkologów)	Choroba stabilna	0,92 (0,88, 0,96)
			Choroba stabilna z działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego wywołanymi flutamidem nie skutkujące przerwaniem terapii	0,84 (0,75, 0,88)
			Umiarkowany ból i zmęczenie (wczesna progresja)	0,83 (0,67, 0,88)
			Ciężki ból i zmęczenie (późna progresja)	0,42 (0,25, 0,59)

Bada- nie	Metoda pomiaru użytecz- ności, populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności		
Brem- ner 2007	PS, liniowy model mieszany, użyteczności ważone liczebnością populacji we włączonych publikacjach. Populację stanowili chorzy z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego (32,9%), bez przerzutów (54,3%) oraz nie określonym (12,7%)	Zidentyfiko- wane w wyni- ku PS	Łagodne / umiar- kowane	0,95 (0,92-1,0)	
			Zaburze- nia seksu- alne	Mieszane / nie podano	0,93 (0,87-1,0)
				Ciężkie	0,85 (0,61-1,0)
				Łagodne / umiar- kowane	0,93 (0,79-1,0)
			Zaburze- nia układu mocz- owego	Mieszane / nie podano	0,84 (0,60-1,0)
				Ciężkie	0,72 (0,48-0,96)
				Łagodne / umiar- kowane	0,80 (0,60-1,0)
			Zaburze- nia jelito- we	Mieszane / nie podano	0,78 (0,45-1,0)
				Ciężkie	0,91 (0,85-0,98)
				Łagodne / umiar- kowane	0,67 (0,33-1,0)
			Wieloat- rybutowe	Mieszane / nie podano	0,78 (0,58-1,0)
				Ciężkie	0,37 (0,05-0,68)
		Intercept^		0,76 (95% CI: 0,65, 0,87)	
		Użyteczności oszacowane (analiza pod- stawowa)	Choroba przerzutowa	0,0	
			Brak przerzutów	0,08 (95% CI: -0,004; 0,16)	
			Choroba mieszana, nie określo- na	0,445 (95% CI: -0,11; 0,25)	
			Zaburzenia seksualne	0,0	
			Zaburzenia układu moczowego	-0,11 (95% CI: -0,17; -0,05)*	
			Zaburzenia układu szkieletowe- go	-0,22 (95% CI: -0,29; -0,14)*	
			Zaburzenia wieloatrybutowe	-0,30 (95% CI: -0,38; -0,22)*	
			Stadium ciężkie	0,0	
			Stadium mieszane / nie okre- ślone	0,05 (95% CI: -0,04; 0,14)	
Stadium umiarkowane	0,19 (95% CI: 0,14; 0,23)				
Stadium łagodne	0,32 (95% CI: 0,27; 0,37)				
Scenariusz^ / inni respondenci	0,0				
Scenariusz^ / pacjenci z rakiem gruczołu krokowego	-0,13 (95% CI: -0,20; -0,07)*				



Bada- nie	Metoda pomiaru użytecz- ności, populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności
		Własny stan zdrowia / pacjenci z rakiem gruczołu krokowego	0,14 (95% CI: 0,02; 0,26)
		TTO	0,0
		SG / HUI	-0,06 (95% CI: -0,15, 0,03)*
		TRS / QWB	-0,09 (95% CI: -0,18, -0,01)*
		Opinia	-0,005 (95% CI: -0,15, 0,16)*
		Pełne zdrowie	0,0
		Brak zaburzeń	-0,06 (95% CI: -0,16, 0,04)*
		Osoba przeprowadzająca badanie	0,0
		Badanie przeprowadzone samodzielnie	-0,05 (95% CI: -0,16, 0,06)*
		Badanie przeprowadzone za pośrednictwem komputera	-0,13 (95% CI: -0,24, -0,02)*
		Wyniki badania	0,0
		Kliniczna analiza decyzji	-0,06 (95% CI: -0,19, 0,06)*
		Użyteczności oszacowane (analiza dodatkowa)	
		Wyjściowo	
		Kwestionariusz personalny	0,83
		Kwestionariusz bezosobowy	0,71
		Łagodny	
		Kwestionariusz personalny	0,78
		Kwestionariusz bezosobowy	0,78
		Umiarkowany	
		Kwestionariusz personalny	0,72
		Kwestionariusz bezosobowy	0,51
		Ciężki	
		Kwestionariusz personalny	0,35
		Kwestionariusz bezosobowy	0,20
		Łagodny	0,84
		Umiarkowany	0,66
		Ciężki	0,23
		Spersonalizowany stan	0,79
		Standaryzowany spersonalizowany stan	0,92
Cha- pman 1998	TTO, przerzutowy / bez przerzutów rak gruczołu krokowego		
Cha- pman 1999	TTO, przerzutowy / bez przerzutów rak gruczołu krokowego		

Bada- nie	Metoda pomiaru użytecz- ności, populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności	
Collins 2007	CEA, przerzutowy rak gru- czołu krokowego oporny na leczenie hormonalne	Rak gruczołu krokowego - umiarkowane nasilenie	0,7319	
		Rak gruczołu krokowego - umiarkowane nasilenie + AEs związane z terapią docetakse- lem	0,5972	
		NHS Value in Health Panel (n = 27) (ana- liza wrażli- wości)	Rak gruczołu krokowego - umiarkowane nasilenie + AEs związane z terapią mitoksan- tronem	0,6643
		Rak gruczołu krokowego - umiarkowane nasilenie + AEs związane z terapią estramusty- ną	0,6222	
		Terapia docetakselem	-0,1347*	
		Terapia mitoksantronem	-0,0676*	
		Terapia estramustyną	-0,1097*	
		Użyteczności przyjęte w oparciu o FACT-P (anali- za wrażliwo- ści)	Wczesne stadium raka gruczołu krokowego	0,725
		Umiarkowane stadium raka gruczołu krokowego	0,6159	
		Późne stadium raka gruczołu krokowego	0,5774	
Oszacowanie	0,638			
Diels 2012	Mapowanie FACT-P na EQ- 5D, przerzutowy rak gruczo- łu krokowego oporny na kastrację	Wyjściowa	0,67	
Elkin 2004	RS, TTO, zmodyfikowana RS rak gruczołu krokowego, badanie przeprowadzone w populacji mężczyzn bez raka gruczołu krokowego	Stan w którym podej- rzewany jest rak gru- czołu krokowego	RS 0,67	
			TTO 0,72	
			Zmodyfikowana RS 0,86	
		Impotencja	RS 0,61	
			TTO 0,71	
			Zmodyfikowana RS 0,83	
		Nietrzymanie moczu	RS 0,48	
			TTO 0,62	
			Zmodyfikowana RS 0,71	
		Przerzutowy, odpo- wiadający na leczenie hormalne	RS 0,47	
			TTO 0,47	
			Zmodyfikowana RS 0,73	
Przerzutowy, hormo- nooporny	RS 0,24			
	TTO 0,19			

Bada- nie	Metoda pomiaru użytecz- ności, populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności
		Zmodyfikowana RS	0,43
<i>Fassler 2011</i>	PS, przerzutowy rak gruczo- łu krokowego oporny na kastrację	Zdarzenia kostne	Złamania w stawie biodrowym -0,03*
			Złamania patologiczne -0,13*
			radioterapia -0,07*
<i>Frosch 2001</i>	QWB-SA, rak gruczołu krokowego	Choroba stabilna, brak przerzutów	0,605
		Progresja choroby / przerzuty	0,56
<i>Hatoum 2013</i>	Lokalnie zaawansowany. / przerzutowy rak gruczołu krokowego, wartości uży- teczności przyjęte na pod- stawie <i>Fryback 2007, Bayo- umi 2000</i>	Terapia hormonalna (degarelik / leuprolid) – I linia	0,9
		Dodanie antyandrogenu	0,8
		Wycofanie antyandrogenów	0,8
		Chemioterapia	0,4
		Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację - monitorowanie po chemioterapii	0,4
		Paliatywne leczenie	0,4
<i>Hech- mati 2012</i>	Badanie jakości życia, EQ- 5D, rak gruczołu krokowego oporny na kastrację	Chorzy z przerzutami do kości	0,59
		Chorzy z grupy wysokiego ryzyka przerzutów do kości	0,77
<i>James 2011</i>	EQ-5D, przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację z progresją w czasie lub po terapii doce- takselem (I linia leczenia)	Wyjściowa	0,63
		Ogólnie	PROPUS-U <sub>SG</sub> 0,86 (0,05-0,98) HUI 0,80 (-0,33-1,00) PROPUS-U <sub>RS</sub> 0,79 (0,18-1,00) QWB 0,65 (0,29-1,00)
<i>Krahn 2003</i>	Badanie jakości życia, PRO- PUS-U <sub>SG</sub> PROPUS-U <sub>RS</sub> , PRO- PUS <sub>I</sub> HUI, QWB, przerzuto- wy / bez przerzutów rak gruczołu krokowego	Brak przerzutów	PROPUS-U <sub>SG</sub> 0,86 HUI 0,80 PROPUS-U <sub>RS</sub> 0,80 QWB 0,66
		Przerzuty	PROPUS-U <sub>SG</sub> 0,85 HUI 0,81 PROPUS-U <sub>RS</sub> 0,75

Bada- nie	Metoda pomiaru użytecz- ności, populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności
		QWB	0,62
		PROPUS-U <sub>SG</sub>	0,86
	Brak radykalnej prosta- tektomii	HUI	0,79
		PROPUS-U <sub>RS</sub>	0,79
		QWB	0,64
		PROPUS-U <sub>SG</sub>	0,86
	Radykalna prostatekto- mia	HUI	0,85
		PROPUS-U <sub>RS</sub>	0,81
		QWB	0,68
		PROPUS-U <sub>SG</sub>	0,85
	Brak radioterapii	HUI	0,77
		PROPUS-U <sub>RS</sub>	0,80
		QWB	0,62
		PROPUS-U <sub>SG</sub>	0,86
	Radioterapia	HUI	0,83
		PROPUS-U <sub>RS</sub>	0,79
		QWB	0,67
		PROPUS-U <sub>SG</sub>	0,87
	Brak terapii hormonalnej	HUI	0,81
		PROPUS-U <sub>RS</sub>	0,80
		QWB	0,66
		PROPUS-U <sub>SG</sub>	0,84
	Terapia hormonalna	HUI	0,79
		PROPUS-U <sub>RS</sub>	0,77
		QWB	0,63
		PROPUS-U <sub>SG</sub>	0,87
	Współwystępowanie Charlson ≤ 2	HUI	0,82
		PROPUS-U <sub>RS</sub>	0,80
		QWB	0,66

Bada- nie	Metoda pomiaru użytecz- ności, populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności
		PROPUS-U <sub>SG</sub>	0,78
	Współwystępowanie Charlson > 2	HUI	0,73
		PROPUS-U <sub>RS</sub>	0,72
		QWB	0,58
	Brak bólu	PROPUS-U <sub>SG</sub>	0,88
		HUI	0,83
		PROPUS-U <sub>RS</sub>	0,83
	Ból	QWB	0,69
		PROPUS-U <sub>SG</sub>	0,80
		HUI	0,72
	Brak spadku energii	PROPUS-U <sub>RS</sub>	0,69
		QWB	0,55
		PROPUS-U <sub>SG</sub>	0,90
	Spadek energii	HUI	0,85
		PROPUS-U <sub>RS</sub>	0,85
		QWB	0,70
	Brak spadku psycholo- gicznego samopoczucia (z ang. <i>Psychological well Being</i> )	PROPUS-U <sub>SG</sub>	0,81
		HUI	0,75
		PROPUS-U <sub>RS</sub>	0,72
	Spadek psychologiczne- go samopoczucia (z ang. <i>Psychological well Being</i> )	QWB	0,60
		PROPUS-U <sub>SG</sub>	0,86
		HUI	0,82
		PROPUS-U <sub>RS</sub>	0,81
		QWB	0,66
		PROPUS-U <sub>SG</sub>	0,82
		HUI	0,74
		PROPUS-U <sub>RS</sub>	0,73
		QWB	0,60

Bada- nie	Metoda pomiaru użytecz- ności, populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności		
Krahn 2007	Badanie jakości życia, PRO- PUS-U, PROPUS-U <sub>SG</sub> PRO- PUS-U <sub>RS</sub> , PROPUS <sub>I</sub> , HUI, QWB, EQ-5B, rak gruczołu krokowego	Wyjściowa (okres po diagnozie, przed lecze- niem)	PROPUS-U	0,77	
			PROPUS-U <sub>RS</sub>	0,79	
			PROPUS-U <sub>SG</sub>	0,92	
			PROPUS <sub>I</sub>	0,89	
			HUI 2	0,87	
			HUI 3	0,82	
			QWB	0,63	
			EQ-5D	0,86	
			PROPUS-P	0-2 mies.	-0,11*
				2-12 mies.	0,05
			PROPUS-U <sub>RS</sub>	0-2 mies.	-0,08*
				2-12 mies.	0,03
			PROPUS-U <sub>SG</sub>	0-2 mies.	-0,06*
		2-12 mies.		0,01	
		Chorzy z rakiem gruczo- łu krokowego z prosta- tektomią radykalną, radioterapią lub terapią hormonalną	PROPUS <sub>I</sub>	0-2 mies.	-0,09*
				2-12 mies.	0,04
			HUI 2	0-2 mies.	0,00
				2-12 mies.	-0,01*
			HUI 3	0-2 mies.	-0,01*
				2-12 mies.	0,00
			QWB	0-2 mies.	-0,02*
				2-12 mies.	0,03
			EQ-5D	0-2 mies.	-0,02*
				2-12 mies.	0,01
			PROPUS-P	0-3 mies.	-0,02*
				3-6 mies.	0,02
Chorzy z przerzutowym rakiem gruczołu kroko- wego	PROPUS-U <sub>RS</sub>	0-3 mies.	-0,01*		
		3-6 mies.	0,01		
	PROPUS-U <sub>SG</sub>	0-3 mies.	0,04		

Bada- nie	Metoda pomiaru użytecz- ności, populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności	
			3-6 mies.	-0,03*
			0-3 mies.	-0,02*
		PROPUS-U <sub>I</sub>	3-6 mies.	0,02
			0-3 mies.	-0,01*
		HUI 2	3-6 mies.	+0,02*
			0-3 mies.	0,00
		HUI 3	3-6 mies.	-0,03
			0-3 mies.	0,00
		QWB	3-6 mies.	0,00
			0-3 mies.	-0,02*
		EQ-5D	3-6 mies.	0,00
			0-3 mies.	0,00
		PROPUS-P	3-12 mies.	0,00
			0-3 mies.	0,02
		PROPUS-U <sub>RS</sub>	3-12 mies.	0,00
			0-3 mies.	-0,01*
		PROPUS-U <sub>SG</sub>	3-12 mies.	-0,01*
			0-3 mies.	0,00
		PROPUS <sub>I</sub>	3-12 mies.	-0,02*
		Rak gruczołu krokowe- go- choroba stabilna	0-3 mies.	-0,01*
		HUI 2	3-12 mies.	0,00
			0-3 mies.	-0,01*
		HUI 3	3-12 mies.	-0,02*
			0-3 mies.	0,00
		QWB	3-12 mies.	0,00
			0-3 mies.	-0,01*
		EQ-5D	3-12 mies.	-0,02*

Bada- nie	Metoda pomiaru użytecz- ności, populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności		
Lu 2012	Wartości użyteczności dla populacji z rakiem gruczołu krokowego przyjęte z <i>Hollingworth 2003, Bennett 1996, Bayoumi 2000</i>	Chorzy bez istotnych zdarzeń lub wyleczonych zdarzeń	W odpowiedzi na terapię hormonalną choroby przerzutowej 0,83 Progresja choroby 0,42		
		Chorzy z łagodną kompresją rdzenia kręgowego, którzy są poddani opiece ambulatoryjnej	W odpowiedzi na terapię hormonalną choroby przerzutowej 0,37 Progresja choroby 0,19		
		Chorzy nie leczeni ambulatoryjnie	W odpowiedzi na terapię hormonalną choroby przerzutowej 0,20 Progresja choroby 0,10		
		Chorzy z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego z łagodną kompresją rdzenia kręgowego, leczeni z tego powodu	0,37		
		Chorzy z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego z ciężką kompresją rdzenia kręgowego, leczeni z tego powodu	0,20		
		Chorzy z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego z przeszkodą podpęcherzową, leczeni z tego powodu	0,73		
		Matza 2014	Rak gruczołu krokowego lub rak piersi, z potwierdzoną radiologicznie obecnością przerzutów do kości	Populacja całkowita (Wielka Brytania i Kanada)	Zespół kompresji rdzenia kręgowego bez paraliżu -0,22 * Zespół kompresji rdzenia kręgowego z paraliżem -0,32 * Złamanie nogi -0,06 *
				Podgrupa chorych z Wielkiej Brytanii	Złamanie żebra -0,03 * Złamanie ramienia -0,04 * Radioterapia (2 tygodnie, 5 wizyt na tydzień) -0,06 * Radioterapia (2 wizyty) -0,02 * Zespół kompresji rdzenia kręgowego bez paraliżu -0,22 * Zespół kompresji rdzenia kręgowego z paraliżem -0,34 * Zabieg operacyjny -0,07 * Złamanie nogi -0,05 * Złamanie żebra -0,03 *



Bada- nie	Metoda pomiaru użytecz- ności, populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności
		Złamanie ramienia	-0,03 *
		Radioterapia (2 tygo- dnie, 5 wizyt na ty- dzień)	-0,05 *
		Radioterapia (2 wizy- ty)	-0,02 *
		Zespół kompresji rdzenia kręgowego bez paraliżu	-0,22 *
		Zespół kompresji rdzenia kręgowego z paraliżem	-0,28 *
		Zabieg operacyjny	-0,07 *
		Złamanie nogi	-0,07 *
		Złamanie żebra	-0,04 *
		Podgrupa chorych z Kanady	
		Złamanie ramienia	-0,04 *
		Radioterapia (2 tygo- dnie, 5 wizyt na ty- dzień)	-0,06 *
		Radioterapia (2 wizy- ty)	-0,02 *
		Zabieg operacyjny	-0,08 *
		Późne stadium choroby	0,80
		Ciężka biegunka	-0,18*
		Umiarkowana biegunka	-0,12*
		ginekomastia	-0,05*
<i>Penson 2005</i>	Przerzutowy rak gruczołu krokowego, użyteczności na podstawie innych publikacji	6 miesięcy przed zgonem	0,65
		5 miesięcy przed zgonem	0,60
		4 miesięcy przed zgonem	0,55
		3 miesięcy przed zgonem	0,50
		2 miesięcy przed zgonem	0,45
		1 miesiąc przed zgonem	0,40
<i>Reed 2004</i>	Analiza kosztów- efektywności, EQ-5D, zaa- wansowany rak gruczołu krokowego	Pacjenci ze zdarzeniem kostnym	
		30 dni przed lub po SRE	0,615
		60 dni przed lub po SRE	0,628
		90 dni przed lub po SRE	0,644

Bada- nie	Metoda pomiaru użytecz- ności, populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności
		30 dni przed lub po SRE	0,689
		Pacjenci bez zdarzeń kostnych	0,692
		60 dni przed lub po SRE	0,692
		90 dni przed lub po SRE	0,694
		Uderzenie gorąca występujące na skutek zastosowanego leczenia (TOX)	0,89
<i>Rosen- dahl 1999</i>	QLI, przerzutowy rak gruczołu krokowego	Okres bez progresji choroby, brak działań niepożądanych (TWiST)	0,91
		Okres w progresji choroby	0,85
		Okres w progresji choroby + towarzyszący ból	0,76
		0-4 miesięcy przed zgonem	0,46
		4-8 miesięcy przed zgonem	0,52
<i>Sand- blom 2004</i>	EQ-5D, rak gruczołu krokowego przed zgonem (0-12 miesięcy)	8-12 miesięcy przed zgonem	0,58
		12-16 miesięcy przed zgonem	0,58
		Zgon z powodu raka gruczołu krokowego	0,538
		Brak bólu	0,850
		Choroba lokalna, baczna obserwacja	
		Umiarkowany ból	0,683
		Ciężki ból	-0,050*
		Brak bólu	0,838
		Choroba lokalna, leczenie paliatywne	
		Umiarkowany ból	0,668
		Ciężki ból	0,011
		Brak bólu	0,901
		Choroba lokalna, terapia z intencją wyleczenia	
		Umiarkowany ból	0,683
		Ciężki ból	-0,050*
		Brak bólu	0,874
		Choroba zaawansowana, baczna obserwacja	
		Umiarkowany ból	0,665
		Ciężki ból	0,090
		Brak bólu	0,828
		Choroba zaawansowana, leczenie paliatywne	
		Umiarkowany ból	0,646
		Ciężki ból	-0,004*
		Choroba zaawansowana,	
		Brak bólu	0,910
<i>Sennfält 2004</i>	EQ-5D, rak gruczołu krokowego, lokalny / zaawansowany		

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności, populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu		Wartości użyteczności
		terapia z intencją wyleczenia	Umiarkowany ból	
			Ciężki ból	0,173
Skaltsa 2014	Mapowanie EQ-5D na FACT-P, przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację		Wyjściowo	0,688
			13 tydzień	0,684
			25 tydzień	0,690
			37 tydzień	0,747
			49 tydzień	0,799
			61 tydzień	0,776
			73 tydzień	0,689
Spencer 2011	Mapowanie FACT-P na EQ-5D, przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację	Wyjściowa	Nowa Zelandia	0,59
			Niemcy	0,76
Sullivan 2007	EQ-5D, przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację	Wyjściowa	Australia	0,656
			Kanada	0,750
			Francja	0,669
			Niemcy	0,527
			Włochy	0,557
			Wielka Brytania	0,715
			Stany Zjednoczone	0,603
			Ogółem	0,635
			20% szansa na rozsiew choroby	0,84 (0,79-0,98)
			40% szansa na rozsiew choroby	0,81 (0,71-0,96)
			75% szansa na rozsiew choroby	0,71 (0,58-0,89)
			Rozsiew choroby - bezobjawowo	0,67 (0,56-0,84)
Stewart 2005	SG, rak gruczołu krokowego u mężczyzn powyżej 60 roku życia		Choroba przerzutowa	0,25 (0,01-0,52)
			impotencja	0,89 (0,86-1,0)
			Trudności w oddawaniu moczu	0,88 (0,80-0,98)
			Nietrzymanie moczu	0,83 (0,78-0,98)
			Zaburzenia jelitowe	0,71 (0,61-0,90)
			Impotencja i trudności w oddawaniu moczu	0,78 (0,70-0,94)

Bada- nie	Metoda pomiaru użytecz- ności, populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności		
		Impotencja i nietrzymanie moczu	0,79 (0,76-0,96)		
		Nietrzymanie moczu oraz zaburzenia jelitowe	0,79 (0,76-0,96)		
		Impotencja i zaburzenia jelitowe	0,57 (0,41-0,76)		
		Impotencja, nietrzymanie moczu i zaburzenia jelitowe	0,45 (0,17-0,78)		
		Terapia hormonalna	0,83 (0,78-0,98)		
		Orchidektomia	0,87 (0,79-0,98)		
		Radioterapia	0,73 (0,71-0,91)		
		Prostatektomia	0,67 (0,56-0,90)		
		TURP	0,86 (0,80-0,99)		
Stopeck 2012	EQ-5D, TTO, rak gruczołu krokowego oporny na kastrację	Wyjściowa	0,680		
		Wystąpienie zdarzeń kostnych	-0,150*		
Torvi- nen 2013	EQ-5D, 15D, lokalny / prze- rztowy rak gruczołu kro- kowego	Choroba lokalna (0-6 miesiący od diagnozy)	EQ-5D 0,90 15D 0,91		
		Choroba lokalna (0,5-1,5 roku od diagnozy / na- wrót)	EQ-5D 0,89 15D 0,89		
		Choroba lokalna (dłużej niż 1,5 roku od diagnozy)	EQ-5D 0,87 15D 0,88		
		Przerztowy rak gruczo- łu krokowego	EQ-5D 0,74 15D 0,80		
		Leczenie paliatywne	EQ-5D 0,59 15D 0,67		
		Rak gruczołu krokowego	EQ-5D 0,85 15D 0,87		
		Volk 2004	TTO, przerztowy rak gru- czołu krokowego oporny na kastrację	Mężowie	0,55
				Żony	0,66
				Pary	0,62
		Wein- furt 2005	EuroQol, zaawansowany rak gruczołu krokowego	Wyjściowa	0,70
Wyjściowa - VAS	0,69				
Zdarzenia kostne      Radioterapia	-0,07				

Bada- nie	Metoda pomiaru użytecz- ności, populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności
		Radioterapia - VAS	-0,06*
		Patologiczne złamanie	-0,13*
		Patologiczne złamanie - VAS	-0,06*
		Inne (kompresja rdzenia kręgowego, zabieg operacyjny, zmiana leczenia bólu kości)	-0,02*
		Inne - VAS	-0,02*
<i>Winq- ist 2013</i>	EQ 5D-3L, przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację	Wyjściowa	0,713
		W 4 cyklu leczenia kabazytaksemem	0,769
		Wyjściowa	0,72
<i>Wolff 2012</i>	EQ-5D, przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację	Brak chemioterapii	0,81
		Chemioterapia stosowana w przeszłości	0,66
		Chemioterapia	0,64
<i>Wu 2007</i>	EQ-5D, przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację	Wyjściowa	0,635
		Wyjściowa	0,76
<i>Zyczyn- ski 2013</i>	EQ-5D, przerzutowy rak gruczołu krokowego	Wyjściowa – populacja ogólna (bez raka gruczołu krokowego)	0,80

\* redukcja (-) użyteczności w stosunku do wartości wyjściowej;

^ scenariusz zakładał przerzutowy rak gruczołu krokowego z ciężkimi zaburzeniami seksualnymi, metoda TTO;

^^ mediana

### 1.3.10.2. Użyteczności przyjęte w modelu

#### 1.3.10.2.1. Użyteczność stanów zdrowotnych ze względu na status progresji

W rejestracyjnym badaniu *ALSYMPCA*, ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzono za pomocą kwestionariuszy: specyficznego dla choroby (FACT-P) oraz ogólnego instrumentu użyteczności (EQ-5D). Formularz EQ-5D jest wystandaryzowanym narzędziem służącym do pomiaru jakości życia zależnej od stanu zdrowia, który obejmuje pięć wymiarów funkcjonowania ocenianych na trzech poziomach. Kwestionariusz ten został przetłumaczony na wiele języków oraz stosowany jest w wielu stanach chorobowych.

Badanie *ALSYMPCA* uznano za najbardziej odpowiednie źródło danych dotyczących użyteczności w modelu, biorąc pod uwagę następujące przesłanki:

- populacja badania *ALSYMPCA* jest zgodna z populacją docelową dla badanej interwencji; zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), „należy dążyć do wyboru zestawu użyteczności, który będzie w największym stopniu odpowiadał charakterystyce docelowej populacji analizy ekonomicznej” (*AOTM 2010*),
- użyteczności odnalezione w literaturze (zob. Rozdział 1.3.10.1) charakteryzowały się ograniczoną wiarygodnością, a zakres raportowanych wartości był bardzo szeroki; w szczególności nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w populacji zbliżonej do wnioskowanej
- pomiaru użyteczności dokonano z użyciem preferowanego kwestionariusza EQ-5D,
- nie zidentyfikowano danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia RGK dla populacji polskiej.

Użyteczności wykorzystane w modelu oszacowano oddzielnie dla porównywanych ramion leczenia (Ra-223 i placebo), w podziale na stany choroby stabilnej (PFS) oraz po progresji choroby (PPS), lecz bez wyszczególnienia okresu występowania SRE. W związku z powyższym użyteczności w stanach z obecnością zdarzeń kosztowych ( $H_{PFS\_SRE_t}$ ,  $H_{PPS\_SRE_i}$ ; zob. Wykres 1) wyznaczano poprzez korektę użyteczności podstawowych (bez obecności SRE) o utratę użyteczności z powodu SRE (szczegóły w Rozdziale 1.3.10.2.2).

Użyteczności w stanach PFS i PPS w badaniu *ALSYMPCA* wyznaczono oddzielnie dla obu rozważanych kryteriów biochemicznych progresji (progresja PSA i ALP). Tym sposobem uzyskano dwa niezależne zestawy użyteczności, przedstawione w poniższych tabelach. Zgodnie z założeniem progresji PSA jako podstawowego kryterium progresji w modelu, użyteczności przedstawione w Tabeli 10 wykorzystano w analizie podstawowej, natomiast wartości obliczone dla stanów zależnych od kryterium ALP – w wariancie analizy wrażliwości.

*Tabela 10. Wartości użyteczności specyficzne dla PSA – dichlorek radu-223 oraz BSC (analiza podstawowa).*

Parametr	Wartość użyteczności	Źródło
<b>Placebo</b>		
Stan przed progresją	██████	██████
Stan po progresji	██████	██████
Zgon	██	██████████
<b>Dichlorek radu-223</b>		
Stan przed progresją	██████	██████

Parametr	Wartość użyteczności	Źródło
Stan po progresji	■	■
Zgon	■	■

\* wartość użyteczności dla stanu po progresji choroby jest wyższa niż wartość użyteczności odpowiednia dla stanu przed progresją choroby.

Tabela 11. Wartości użyteczności specyficzne dla ALP – dichlorek radu-223 oraz BSC.

Parametr	Wartość użyteczności	Źródło
<b>Placebo</b>		
Stan przed progresją	■	■
Stan po progresji	■	■
Zgon	■	■
<b>Dichlorek radu-223</b>		
Stan przed progresją	■	■
Stan po progresji	■	■
Zgon	■	■

Z uwagi na brak opublikowanych użyteczności specyficznych dla terapii abirateronem, użyteczności stanów zdrowia w ramieniu AA+P założono na jednakowym poziomie jak dla dichloru radu-223 (Tabela 12).

Tabela 12. Wartości użyteczności – abirateron.

Parametr	Wartość użyteczności	Źródło
Stan wolny od progresji – abirateron	■	■
Progresja choroby – abirateron	■	■

Dla zgonu w modelu została przyjęta wartość użyteczności równa 0.

W analizie wrażliwości testowano skrajne oszacowania użyteczności zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego literatury (zob. 1.3.10.1). Z uwagi na znaczną heterogeniczność badań, związaną z różnicami w populacjach, definicjach stanów zdrowotnych i metodach pomiaru, w pierwszej kolejności poszukiwano danych dla populacji w największym stopniu zbliżonej do docelowej analizy (CRPC, ew. przerzuty do kości). Jako że użyteczności dla CRPC nie były przedstawiane ze względu na status progresji, a wyniki analizy HRQoL w badaniu ALSYMPCA nie wskazują na występowanie różnic

w zakresie EQ-5D w okresie przed i po progresji choroby (zob. Tabela 10), w wariantach AW testowano identyczne wartości skrajne dla stanów PFS i PPS, wynoszące:

- oszacowanie minimalne: 0,4 na podstawie *Hatoum 2013* (CRPC, leczenie paliatywne)
- oszacowanie maksymalne: 0,72 na podstawie *Wolff 2012* (CRPC).

Użyteczności te przyjęto w ramieniu BSC, zachowując – w każdym wariancie analizy wrażliwości – bezwzględne różnice użyteczności między dichlorkiem radu-223 i BSC, występujące w populacji badania *ALSYMPCA* (████████████████████); zob. Tabela 10).

### 1.3.10.2.2. Redukcja użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń kosztnych (SRE)

W poniższej tabeli zostały przedstawione wartości redukcji użyteczności związane z wystąpieniem SRE przyjęte w niniejszym modelu. Wartości zaczerpnięto z badania *Matza 2014* (wyniki dla łącznej próby pacjentów z Wielkiej Brytanii i Kanady: n=187; w publikacji przedstawiono także oszacowania specyficzne dla kraju).

Tabela 13. Wartości redukcji użyteczności związane z SRE.

SRE	Wartość redukcji użyteczności		Źródło
	średnia	SD	
Zespół kompresji rdzenia kręgowego bez paraliżu	████	████	<i>Matza 2014</i>
Zespół kompresji rdzenia kręgowego z paraliżem	████	████	<i>Matza 2014</i>
Złamanie nogi	████	████	<i>Matza 2014</i>
Złamanie żebra	████	████	<i>Matza 2014</i>
Złamanie ramienia	████	████	<i>Matza 2014</i>
Radioterapia (2 tygodnie, 5 wizyt na tydzień)	████	████	<i>Matza 2014</i>
Radioterapia (2 wizyty)	████	████	<i>Matza 2014</i>
Zabieg operacyjny	████	████	<i>Matza 2014</i>

Średnią wartość utraty użyteczności z powodu SRE obliczano – oddzielnie dla każdego ramienia leczenia – jako średnią z redukcji użyteczności każdego z rodzaju SRE (zob. Tabela 13), ważoną udziałem danego typu zdarzenia w łącznej liczbie zdarzeń kosztnych (zob. Tabela 5). Jako że w badaniu *Matza 2014* rozważano bardziej szczegółowe kategorie SRE niż w modelu, przyjęto następujące założenia:



- redukcję użyteczności dla kompresji rdzenia kręgowego przyjęto na poziomie średniej z wartości dla zdarzeń „Zespół kompresji rdzenia kręgowego bez paraliżu” i „Zespół kompresji rdzenia kręgowego z paraliżem” (■)
- redukcję użyteczności dla patologicznego złamania przyjęto na poziomie średniej z wartości dla zdarzeń „Złamanie nogi”, „Złamanie żebra” i „Złamanie ramienia” (■)
- redukcję użyteczności dla radioterapii przyjęto na poziomie średniej z wartości dla zdarzeń „Radioterapia (2 tygodnie, 5 wizyt na tydzień)” i „Radioterapia (2 wizyty)” (■)

Obliczone w ten sposób, średnie ważone spadki użyteczności z powodu SRE w porównywanych ramionach modelu przedstawiono w tabeli.

Tabela 14. Średni spadek użyteczności z powodu SRE, ważony częstością występowania poszczególnych rodzajów zdarzeń kostnych w poszczególnych ramionach leczenia

Strategia leczenia	Średnia utrata użyteczności z powodu SRE
Dichlorek radu-223	■
BSC	■
Abirateron + prednizon (AA+P)	■

Ostatecznie, użyteczności w stanach z obecnością SRE ( $H_{PFS\_SRE_t}$ ,  $H_{PPS\_SRE_t}$ ) obliczano w modelu jako różnicę użyteczności dla stanów wolnych od SRE (odpowiednio  $H_{PFS\_noSRE_t}$  i  $H_{PPS\_noSRE_t}$ ; zob. Tabela 10) oraz przedstawionych spadków użyteczności.

W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne oszacowania utraty użyteczności, pochodzące z badań odnalezionych w ramach przeglądu użyteczności (Weinfurt 2005, Reed 2004, Stopeck 2012, Fassler 2011; zob. Rozdział 1.3.10.1) lub z badania podstawowego (Matza 2014).

- minimalne spadki użyteczności przyjęto na poziomie:
  - kompresja rdzenia kręgowego – ■ (Weinfurt 2005),
  - patologiczne złamania kości ■ (Fassler 2013 – wartość dla zdarzenia „złamanie w stawie biodrowym”),
  - radioterapia – ■ (Matza 2014 – wartość dla zdarzenia „Radioterapia (2 wizyty)” ),
  - zabieg operacyjny – ■ (Weinfurt 2005),
- maksymalne spadki użyteczności przyjęto na poziomie:
  - kompresja rdzenia kręgowego – ■ (Matza 2014 – wartość dla zdarzenia „zespół kompresji rdzenia kręgowego z paraliżem”),
  - patologiczne złamania kości – ■ (Weinfurt 2005; Fassler 2013),

- radioterapia ██████ (Fassler 2013),
- zabieg operacyjny ██████ (Stopeck 2013 – wartość dla SRE ogółem).

### 1.3.10.2.3. Redukcja użyteczności z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Na potrzeby modelu globalnego wykonano systematyczny przegląd wartości utraty użyteczności (z ang. *disutility*) związanych z wystąpieniem działań niepożądanych w przebiegu terapii dichlorkiem radu-223, BSC oraz abirateronem. Przegląd systematyczny został wykonany zgodnie ze standardami *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). Niewątpliwą zaletą niniejszej metody jest otrzymanie danych opartych na badaniach klinicznych, zapewniając w ten sposób reprezentatywność populacji, jednakże należy pamiętać również o ograniczeniach. Możliwe jest, że wartości użyteczności odpowiednie dla stanów wywołanych działaniami niepożądanymi mogą być zaniżone ze względu na fakt, iż prawdopodobne jest doświadczanie progresji choroby lub SRE w tym samym czasie co stanu związanego z działaniami niepożądanymi. Jednakże dostępne dane nie pozwalają na rozróżnienie tych stanów. W poniższej tabeli przedstawiono wartości redukcji użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych przyjęte w modelu.

Tabela 15. Wartości redukcji użyteczności związane z działaniami niepożądanymi.

Działanie niepożądane	Wartość redukcji użyteczności	Źródło
Neutropenia	0,090	Stevenson 2011, Nafees 2008
Gorączka neutropeniczna	0,090	Stevenson 2011, Nafees 2008, Lloyd 2006 (wartość średnia)
Zmęczenie	0,094	Stevenson 2011, Nafees 2008, Lloyd 2006 (wartość średnia)
Nudności	0,048	Nafees 2008
Wymioty	0,048	Nafees 2008
Anemia	0,125	Stevenson 2011, Lloyd 2006
Małopłytkowość	0,090	Wartość odpowiadająca neutropenii
Bóle kości	0,069	Stevenson 2011, Sandblom 2004
Biegunka	0,047	Nafees 2008

### 1.3.12. Analiza kosztów i zużytych zasobów

W analizie kosztów, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego; PPP) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P), uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.

W modelu ekonomicznym można wyróżnić następujące składowe bezpośrednich kosztów leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację:

- Koszty porównywanych interwencji:
  - leczenie aktywne (dichlorek radu-223; abirateron + prednizon);
  - najlepsze leczenie objawowe – BSC (m.in. analogi LHRR, bisfosfoniany, leki przeciwbólowe, radioterapia);
- koszty przepisania / podania interwencji;
- koszty diagnostyki i monitorowania choroby przed i po progresji choroby;
- koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia;
- koszty leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym (SRE);
- koszty dalszej linii leczenia (CTH);
- koszty opieki paliatywnej schyłku życia.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia.

W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:

- Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*);
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. (*MZ 22/08/2014*);
- Zarządzenie Nr 59/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 września 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (*NFZ 59/2014*);

- Zarządzenie Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 57/2014);
- Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (NFZ 23/2014);
- Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (NFZ 89/2013);
- Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenie a warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 82/2013);
- Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna (NFZ 73/2013).

Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o umowach NFZ ze świadczeniodawcami. Obowiązująca w 2014 roku cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programu lekowego oraz w zakresie chemioterapii, wynosi 52 zł.

Szczegółowe oszacowania poszczególnych kategorii kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

### **1.3.12.1. Koszty jednostkowe leków i świadczeń**

#### **1.3.12.1.1. Koszty interwencji**

##### **1.3.12.1.1.1. Koszty leczenia aktywnego**

Koszty aktualnie refundowanych leków obliczono w oparciu o wysokość limitu finansowania refundowanych preparatów, umieszczonych w obowiązującym na dzień 1 września 2014 r. „Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.” (MZ 22/08/2014). Cenę jednostkową produktu Xofigo® uzyskano od Zamawiającego.

Produkt Xofigo® nie jest obecnie refundowany z budżetu płatnika publicznego. Proponowana przez Zamawiającego cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe, w przypadku umieszczenia produktu Xofigo® w wykazie leków refundowanych w programach lekowych, wynosi [REDACTED] (fiolka zawierająca 6MBq dichlorku radu-223 w dniu kalibracji;  $T_{1/2} = 11,4$  dnia).

Obliczenie urzędowej ceny leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Urzędowa cena produktu leczniczego Xofigo® po wprowadzeniu na wykaz leków refundowanych w programie lekowym.

Substancja czynna	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]
Dichlorek radu-223	1 fiol. a 6 ml			

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS),

Produkty lecznicze zawierające abirateron oraz prednizon, umieszczone w aktualnym wykazie leków refundowanych obowiązującym od 1 września 2014 r., zestawiono w Tabela 75 oraz w Tabela 76 (MZ 22/08/2014). Koszty jednostkowe (1 miligrama) prednizonu obliczono jako średni ważony koszt mg refundowanych preparatów, gdzie wagę stanowił udział danego preparatu w liczbie zrefundowanych jednostek (miligramów) przez płatnika w okresie od stycznia do maja 2014 roku, co zostało przedstawione w Tabela 92 (NFZ K/29/08/2014).

W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe dichloru radu-223, abirateronu oraz prednizonu.

Tabela 17. Cena jednostkowe leków (PPP).

Substancja czynna	Jednostka	Koszt jednostkowy [zł]	Źródło

Substancja czynna	Jednostka	Koszt jednostkowy [zł]	Źródło
Dichlorek radu-223	1 fiolka	[REDACTED]	Wnioskodawca
Abirateron	1 mg	0,5126 zł	Tabela 75 (MZ 22/08/2014)
Prednizon	1 mg	0,0592 zł (PPP) 0,0880 zł (PPP+P)	Tabela 76 (MZ 22/08/2014), Tabela 92 (NFZ K/29/08/2014)

W poniższej tabeli przedstawiono schematy dawkowania porównywanych interwencji – dichlorku radu-223 i abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, stosowanych w terapii pacjentów opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego po chemioterapii z udziałem docetakselu. Schemat dawkowania produktu leczniczego Xofigo® jest zgodny z projektem programu lekowego (PPL Xofigo 2014) oraz Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Xofigo 2013).

Opakowanie jednostkowe produktu Xofigo® zawiera 6,0 MBq dichlorku radu w dniu kalibracji. Objętość do podania pacjentowi oblicza się za pomocą masy ciała pacjenta (kg), poziomu dawkowania (50 kBq/kg mc.), stężenia radioaktywności produktu (1000 kBq/ml) w dniu kalibracji oraz współczynnika korekcyjnego liczby rozpadów (DK) w celu korekty dla rozpadu fizycznego radu-223 (ChPL Xofigo 2013). Zgodnie z informacją przekazaną przez Zamawiającego, w przypadku realizacji wnioskowanego programu lekowego, fiolki produktu Xofigo® będą przygotowywane indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o powyższe parametry i dostarczane świadczeniodawcy w postaci gotowej do podania. Tym samym u każdego pacjenta zostanie podana jednorazowo pełna fiolka o radioaktywności dostosowanej do masy ciała chorego. W związku z powyższym, jako jednostkę rozliczeniową leku w programie przyjęto pojedyncze opakowanie (fiolkę), a nie miarę objętości (ml) lub radioaktywności (kBq).

Schemat podawania terapii skojarzonej abirateronu i prednizonu określono w oparciu o aktualnie obowiązujący program leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (MZ 22/08/2014; Załącznik B.56.).

Tabela 18. Schematy dawkowania porównywanych interwencji.

Substancja czynna	Dawka jednorazowa	Częstotliwość stosowania	Źródło
Dichlorek radu-223	1 fiolka	co 28 dni	PPL Xofigo 2014
Abirateron	1 000 mg	codziennie	MZ 22/08/2014 (Załącznik B.56.)
Prednizon	10 mg	codziennie	MZ 22/08/2014 (Załącznik B.56.)

Koszty aktywnego leczenia w przeliczeniu na tygodniowy cykl obliczeniowy modelu, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Koszt aktywnego leczenia w przeliczeniu na cykl tygodniowy.

Substancja czynna	Koszt leczenia na tydzień [zł/tyg.]	
	PPP	PPP+P
Dichlorek radu-223 (Ra-223)		
Abirateron + Prednizon (AA+P)	3 592,12	3 594,14

#### 1.3.12.1.1.2. Koszty leczenia objawowego (BSC)

W ramach standardowego postępowania objawowego w przebiegu opornego na kastrację RGK uwzględniono następujące rodzaje farmakoterapii: kortykosteroidy (prednizon), analogi LHRH (goserelina), bisfosfoniary (kwas zoledronowy), leczenie przeciwbólowe (morfina).

Dostępne w Polsce produkty lecznicze zawierające goserelinę, morfinę oraz kwas zoledronowy zestawiono w Tabeli 77, Tabeli 78 oraz w Tabeli 79 (MZ 22/08/2014). Koszty jednostkowe (1 miligrama) gosereliny, morfiny oraz kwasu zoledronowego obliczono jako średni ważony koszt mg refundowanych preparatów, gdzie wagę stanowił udział danego preparatu w liczbie zrefundowanych jednostek (miligramów) przez płatnika w okresie od stycznia do maja 2014 roku, co zostało przedstawione w Tabeli 91, Tabeli 93 oraz w Tabeli 94 (NFZ K/29/08/2014).

Tabela 20. Koszty jednostkowe farmakoterapii stosowanej w ramach BSC.

Rodzaj farmakoterapii BSC	Koszt jednostkowy [zł/mg]		Źródło
	PPP	PPP+P	
Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (goserelina)	75,914	76,807	Tabela 77 (MZ 22/08/2014), Tabela 91 (NFZ K/29/08/2014)
Opioidy (morfina)	0,0452	0,0477	Tabela 78 (MZ 22/08/2014), Tabela 93 (NFZ K/29/08/2014)
Bisfosfoniary (kwas zoledronowy)	45,360	45,360	Tabela 79 (MZ 22/08/2014), Tabela 95 (NFZ K/29/08/2014)
Glikokortykosteroidy (prednizon)	0,0592	0,0880	Tabela 76 (MZ 22/08/2014), Tabela 92 (NFZ K/29/08/2014)

#### 1.3.12.1.2. Koszt kolejnej linii CTH po progresji

Dane dotyczące częstości stosowania kolejnej linii aktywnego leczenia po wystąpieniu progresji choroby, jak również udziałów poszczególnych schematów chemioterapii, pochodzą z ankiety przeprowadzonej na potrzeby niniejszego raportu (zob. Rozdział 3.14). W analizie uwzględniono trzy najczę-

ściej podawane przez ekspertów schematy chemioterapii: monoterapię cyklofosfamidem, winorelbina i mitoksantronem.

Dostępne w Polsce produkty lecznicze zawierające cyklofosfamid oraz winorelbina zestawiono w Tabeli 80 oraz w Tabeli 81 (MZ 22/08/2014). Koszty jednostkowe (1 miligrama) winorelbiny obliczono jako średni ważony koszt mg refundowanych preparatów, gdzie wagę stanowił udział danego preparatu w liczbie zrefundowanych jednostek (miligramów) przez płatnika w okresie od stycznia do maja 2014 roku, co zostało przedstawione w Tabeli 94 (NFZ K/29/08/2014). Wycena procedury podania leku zawierającego mitoksantron (100 mg) została przedstawiona w Tabeli 82 (NFZ 59/2014).

Tabela 21. Koszty jednostkowe CTH kolejnej linii.

Substancja czynna	Koszt jednostkowy [zł/mg]	Źródło
Cyklofosfamid	0,0305	Tabela 80 (MZ 22/08/2014)
Mitoksantron	33,307	Tabela 82 (NFZ 59/2014)
Winorelbina	6,1130	Zampino 2006, Tabela 81 (MZ 22/08/2014), Tabela 94 (NFZ K/29/08/2014)

Z uwagi na pełne finansowanie ze środków płatnika publicznego substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, przedstawione koszty są jednakowe z obu rozważanych perspektyw (PPP i PPP+P).

#### 1.3.12.1.3. Koszty podania leków

W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowych świadczeń związanych z podaniem lub przepisaniem leków stosowanych w ramach aktywnego leczenia oraz w terapii objawowej opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Biorąc pod uwagę sposób oraz drogę podania poszczególnych leków, przyjęto następujące założenia:

- Produkt leczniczy Xofigo® jest podawany w postaci powolnego wstrzyknięcia, zazwyczaj do 1 minuty. Zgodnie z projektem programu lekowego (PPL Xofigo 2014), leczenie dichlorkiem radu-223 będzie odbywać się w warunkach ambulatoryjnych (Zakład Medycyny Nuklearnej). Zgodnie z powyższym założono, że podanie produktu Xofigo® będzie rozliczane w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)” (NFZ 57/2014). Zasadność rozliczania Xofigo® w trybie ambulatoryjnym została potwierdzona przez eksperta (██████████); informacja przekazana przez przedstawiciela Podmiotu odpowiedzialnego).



- Abirateron, jako lek stosowany doustnie samodzielnie przez chorego, jest wydawany choremu w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z częstotliwością raz w miesiącu;
- Leki stosowane w ramach leczenia objawowego będą wydawane/podawane w ramach rutynowej wizyty ambulatoryjnej, rozliczanej z płatnikiem poprzez świadczenie specjalistyczne 1 typu (W11) z katalogu AOS.

Tabela 22. Koszty jednostkowe podania leków.

Rodzaj leczenia	Koszt świadczenia [zł]	Świadczenie	Źródło
Podanie dichlorku radu 223	104	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	Tabela 83 (NFZ 57/2014)
Podanie / wydanie abirateronu	104	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	Tabela 83 (NFZ 57/2014)
Porada ambulatoryjna w ramach BSC	33,84*	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	Tabela 84 (NFZ 82/2013), Tabela 85

\* wycena punktu rozliczeniowego świadczeń z zakresu onkologii obliczono w oparciu o dane pochodzące z wybranych ośrodków o różnym poziomie referencyjności z terenu całego kraju (patrz: Tabela 85).

#### 1.3.12.1.4. Koszty diagnostyki

W związku z zakładanym finansowaniem produktu Xofigo® w ramach programu lekowego oraz aktualnym sposobem refundacji produktu Zytiga®, koszty monitorowania i diagnostyki w okresie leczenia dichlorkiem radu-22 i abirateronu zostały zakwalifikowane jako Diagnostyka w programie Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Zgodnie z załącznikiem 2 do Zarządzenia NFZ 57/2014 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, ryczałt za diagnostykę w programie leczenia CRPC z udziałem abirateronu wynosi 51 pkt. Koszty rocznego ryczałtu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia CRPC.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Całkowity koszt świadczenia
5.08.08.0000063	Diagnostyka w programie Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	51	52	2 652,00

Zestaw badań diagnostycznych wskazany w projekcie programu lekowego z zastosowaniem Xofigo® (PPL Xofigo® 2014) nie różni się zasadniczo od diagnostyki wykonywanej w ramach aktualnego programu leczenia CRPC z udziałem abirateronu, choć – przy bardzo zbliżonej diagnostyce przy kwalifikacji – w programie dla leku Zytiga® wskazano dodatkowo wykonanie obrazowania i scyntygrafii w ramach monitorowania leczenia. Przyjmując, że ewentualne różnice w kosztach diagnostyki w progra-

mach Ra-223 i AA+P nie będą istotne, w analizie założono konserwatywnie, że kwota rocznego ryczałtu w obu programach jest jednakowa (na poziomie obowiązującego ryczałtu dla programu z udziałem abirateronu).

Koszt rocznego ryczałtu diagnostycznego z perspektywy płatnika publicznego, na który składają się badania związane z kwalifikacją do programu i monitorowaniem leczenia, wynosi 2 652,00 zł. Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczałt roczny jest rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie (*NFZ 57/2014*). W przeliczeniu na tygodniowy cykl obliczeniowy, koszt ten wynosi 50,83 zł. Ryczałt za diagnostykę naliczono w okresie przebywania w programie (20,4 tyg. w ramieniu Ra-223 i 35,66 tyg. w grupie AA+P w analizie podstawowej; zob. Tabela 2).

Badania diagnostyczne w programie Xofigo® wykonuje się przy kwalifikacji do leczenia dichlorkiem radu-223, każdorazowo przed podaniem kolejnej dawki leku oraz dodatkowo jeden raz w okresie 4-8 tyg. od momentu podania ostatniej dawki (*PPL Xofigo 2014*). Zakładając, że diagnostyka w okresie leczenia będzie rozliczana łącznie z podaniem leku w ramach uwzględnionej oddzielnie wizyty ambulatoryjnej (zob. Rozdział 1.3.12.1.3), do kosztów diagnostyki w ramieniu Ra-223 doliczono koszt dwóch wizyt ambulatoryjnych (podczas kwalifikacji do leczenia i po ostatniej dawce leku), rozliczanych w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe)” (*NFZ 57/2014*).

Zgodnie z zasadami monitorowania w programie lekowym dla abirateronu przyjęto, że wizyty ambulatoryjne związane z diagnostyką odbywają się: przy kwalifikacji oraz co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia abirateronem, a następnie co miesiąc (zgodnie z określoną w programie częstotliwością oceny aktywności aminotransferaz w surowicy; *MZ 22/08/2014*). Zakładając, że monitorowanie może być rozliczane łącznie z wydaniem leku (zob. Rozdział 1.3.12.1.3), do kosztów diagnostyki w ramieniu AA+P doliczono koszt wizyt nie uwzględnionych w kalkulacjach kosztu podania leku, tj. wizyty przy kwalifikacji oraz po jednym dodatkowym świadczeniu w pierwszych trzech miesiącach leczenia (zgodnie z założeniem analizy, wizyta związana z przepisaniem abirateronu uwzględniana jest raz w miesiącu). Podobnie założono, że wizyta monitorująca będzie rozliczana w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)” (*NFZ 57/2014*).

W analizie uwzględniono ponadto koszty diagnostyki realizowanej po zakończeniu aktywnego leczenia, tj. w ramach najlepszego postępowania objawowego. Koszty jednostkowe uwzględnionych świadczeń zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Koszty diagnostyki.

Rodzaj procedury	Koszt wykonania [zł]	Źródło
Tomografia komputerowa jamy brzusznej	386,13*	Tabela 86, Tabela 96 (NFZ 82/2013)
Tomografia komputerowa miednicy	386,13*	Tabela 86, Tabela 96 (NFZ 82/2013)
Rezonans magnetyczny miednicy	594,56**	Tabela 87, Tabela 96 (NFZ 82/2013)
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	481,05^	Tabela 88, Tabela 96 (NFZ 82/2013)

\* wycena punktu rozliczeniowego świadczeń z zakresu badań tomografii komputerowej w oparciu o dane pochodzące z wybranych ośrodków o różnym poziomie referencyjności z terenu całego kraju (patrz: Tabela 85);

\*\* wycena punktu rozliczeniowego świadczeń z zakresu badań tomografii komputerowej w oparciu o dane pochodzące z wybranych ośrodków o różnym poziomie referencyjności z terenu całego kraju (patrz: Tabela 87);

^ wycena punktu rozliczeniowego świadczeń z zakresu badań izotopowych w oparciu o dane pochodzące z wybranych ośrodków o różnym poziomie referencyjności z terenu całego kraju (patrz: Tabela 88).

#### 1.3.12.1.5. Koszt leczenia działań niepożądanych

Zgodnie z założeniami modelu globalnego, w analizie uwzględniono najczęściej występujące działania niepożądane stopnia 3.-4. W analizie kosztów założono, że zdarzenia stopnia 3.-4. wymagają leczenia szpitalnego. W poniższej tabeli zostały przedstawione koszty jednostkowe hospitalizacji związanych z wystąpieniem działań niepożądanych w stopniu 3.-4., rozliczanych w ramach JGP (patrz: Tabela 98)

Tabela 25. Koszty leczenia działań niepożądanych (NFZ 23/2014).

Działania niepożądane	Koszt [zł]	Katalog JGP
Neutropenia	2 548,00	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia
Gorączka neutropeniczna	2 548,00	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia
Zmęczenie	624,00	Choroby gruczołu krokowego
Nudności	1 924,00	Choroby żołądka i dwunastnicy
Wymioty	1 924,00	Choroby żołądka i dwunastnicy
Anemia	572,00	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia
Małopłytkowość	572,00	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia
Ból kości	624,00	Choroby gruczołu krokowego
Biegunka	1 612,00	Choroby jamy brzusznej

### 1.3.12.1.6. Koszty leczenia zdarzeń kostnych (SRE)

W poniższej tabeli przedstawiono koszty leczenia zdarzeń kostnych u chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację. Koszty jednostkowych hospitalizacji obliczono poprzez przyporządkowania poszczególnych rodzajów SRE do odpowiednich świadczeń opartych na JGP.

Tabela 26. Koszty leczenia zdarzeń kostnych (SRE).

SRE	Koszt [zł]	Źródło
Patologiczne złamanie kości	4 115*	Tabela 98 (NFZ 04/2014), Tabela 100 (NFZ 23/2014)
Kompresja rdzenia kręgowego	13 559**	Tabela 98 (NFZ 04/2014), Tabela 100 (NFZ 23/2014)
Radioterapia paliatywna	2 704 ^	Tabela 99 (NFZ 89/2013)
Zabieg chirurgiczny	3 328	Tabela 98 (NFZ 23/2014),

\* koszt obliczony jako średnia z wycen świadczeń w grupach „H62: złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej” oraz „H63: złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej” ważoną liczbą wystąpień poszczególnych świadczeń;

\*\* koszt obliczony jako średnia z wycen świadczeń w grupach „H52: zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów” oraz „H53: zabiegi na kręgosłupie bez stosowanie implantów” ważoną liczbą wystąpień poszczególnych świadczeń;

^ założono podanie teleradioterapii w trybie ambulatoryjnym

### 1.3.12.1.7. Koszty schyłku życia

W modelu uwzględniono koszty ponoszone w schyłkowym okresie życia chorych, zakładając realizację świadczenia hospicyjnego w ostatnim miesiącu życia. W obliczeniach przyjęto średnią z wyceny osobodnia pobytu w hospicjum domowym oraz pobytu w hospicjum stacjonarnym.

Tabela 27. Koszty schyłku życia.

Kategoria kosztu	Koszt [zł]	Źródło
Koszt końca życia	3 916,70 (jednorazowo)	Tabela 89; Tabela 90 (NFZ 73/2013)

Koszty końca życia naliczono jednokrotnie w ostatnim miesiącu życia chorych.

### 1.3.12.2. Zużycie zasobów

Dane o częstości wizyt oraz wykonywanych procedur związanych z leczeniem chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację w stanie stabilnym oraz w stanie progresji choroby przyjęto na podstawie założeń globalnego modelu kosztów oraz badań klinicznych.

### 1.3.12.2.1. Monitorowanie i diagnostyka w ramach BSC (choroba stabilna)

W poniższej tabeli zaprezentowane zostały częstotliwości wizyt ambulatoryjnych oraz procedur w przeliczeniu na tydzień leczenia oparte na założeniach modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Zgodnie z zasadami rozliczenia świadczeń w warunkach polskich przyjęto, że inne badania diagnostyczne wskazane przez ekspertów (morfologia krwi i pomiar PSA) będą rozliczane w ramach świadczenia specjalistycznego 1 typu (W11).

*Tabela 28. Częstotliwość wizyt oraz częstotliwość wykonywania procedur diagnostycznych na tydzień - choroba stabilna.*

Parametr	Liczba wizyt / procedur na tydzień	Źródło
Wizyta ambulatoryjna	0,23*	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów
Tomografia komputerowa jamy brzusznej	0,02**	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów
Tomografia komputerowa miednicy	0,02**	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów
Rezonans magnetyczny miednicy	0,02**	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	0,02**	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów

\* średnio jedna wizyta na miesiąc (w ramach wizyty rozliczana diagnostyka laboratoryjna (PSA, morfologia));

\*\* raz lub dwa razy na rok, w zależności od objawów.

W ramionach Xofigo®+BSC oraz abirateronu+BSC, koszty powyższych zasobów uwzględniano w okresie wolnym od progresji choroby, po zakończeniu udziału w programie (w okresie leczenia w programie, koszty monitorowania i diagnostyki obliczano na podstawie ryczałtu za diagnostykę; por. 1.3.12.1.4). W ramieniu leczenia wyłącznie objawowego koszty te naliczono w całym okresie przebywania w stanie PFS.

### 1.3.12.2.2. Monitorowanie i diagnostyka w ramach BSC (progresja choroby)

W poniższej tabeli zaprezentowane zostały częstotliwości wizyt ambulatoryjnych oraz procedur w przeliczeniu na tydzień leczenia oparte na założeniach modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

*Tabela 29. Częstotliwość wizyt oraz częstotliwość wykonywania procedur diagnostycznych na tydzień - progresja choroby.*

Parametr	Liczba wizyt / procedur na tydzień	Źródło
Wizyta ambulatoryjna	0,23*	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów.

Parametr	Liczba wizyt / procedur na tydzień	Źródło
Tomografia komputerowa jamy brzusznej	0,00	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów
Tomografia komputerowa miednicy	0,00	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów
Rezonans magnetyczny miednicy	0,00	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	0,00	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów

\* średnio jedna wizyta na miesiąc (w ramach wizyty rozliczana diagnostyka laboratoryjna (PSA, morfologia);

Koszty zużywanych zasobów uwzględniano we wszystkich ramionach modelu w stanach po wystąpieniu progresji choroby.

### 1.3.12.2.1. Farmakoterapia BSC, dalsza CTH i radioterapia

Tabela 30. Założenia dotyczące zużycia leków (stosowanych w ramach BSC i dalszej CTH) i radioterapii.

Rodzaj leczenia	Schemat dawkowania
Opioidy (morfina)	Zgodnie z założeniem modelu globalnego podawana pacjentom 1 × dziennie w dawce równej 20 mg.
Prednizon	1 raz dziennie w dawce równej 10 mg (MZ 22/08/2014).
Bisfosfoniary (kwas zoledronowy)	4 mg we wlewie dożylnym co 4 tygodnie. (ChPL Acidum zoledronicum medac 2012) Założono że 40,61% pacjentów przyjmują bisfosfoniary (ALSYMPCA).
Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (goserelina)	10,8 mg podskórnie w przednią ścianę brzucha co 12 tyg (ChPL Zoladex 10,8 mg 2008). Zgodnie z założeniem modelu globalnego 20% pacjentów nie przyjmuje gosereliny.
Radioterapia paliatywna	Zgodnie z założeniami modelu globalnego podawana pacjentom raz na miesiąc . Zgodnie z założeniem modelu globalnego 20% pacjentów przyjmuje radioterapię paliatywną.
Chemioterapia	Mitoksantron: 12 mg/m <sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie (de Bono 2010) Cyklofosamid: 50 mg/d, cykl 21-dniowy (Ladoire 2010) Winorelbina: 20 mg/m <sup>2</sup> pc., dn. 1 i 3, cykl 21-dniowy (Zampino 2006) W obliczeniach zużycia leków przyjęto średnią powierzchnię ciała równą 2,01 m <sup>2</sup> (badanie TROPIC; Stevenson 2011)

### 1.3.12.2.2. Zdarzenia kostne (SRE) wymagające hospitalizacji

W poniższej tabeli zaprezentowane zostały odsetki pacjentów wymagających hospitalizacji z związku z wystąpieniem zdarzeń kostnych (SRE) oparte na założeniach modelu globalnego (na podstawie opinii ekspertów klinicznych oraz badania *Botteman 2011*).

Tabela 31. Zdarzenia kostne (SRE) wymagające hospitalizacji.

SRE	Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	Źródło
Patologiczne złamanie kości	0,07	Botteman 2011
Kompresja rdzenia kręgowego	1,00	Założenie
Radioterapia	1,00	Założenie
Zabieg chirurgiczny	1,00	Założenie

### 1.3.12.3. Zestawienie kosztów

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów leczenia objawowego w stanie choroby stabilnej w przeliczeniu na tygodniowy cykl obliczeniowy modelu.

Tabela 32. Tygodniowy koszt leczenia objawowego – stan wolny od progresji choroby.

Parametr	Koszt na tydzień [zł]		Źródło
	PPP	PPP+P	
Steroidy (Prednizon)	4,15	6,16	Obliczenia własne
Bisfosfoniary	18,42	18,42	Obliczenia własne
Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	54,66	55,30	Obliczenia własne
Całkowity koszt leków:	77,22	79,88	-
Koszt wizyt ambulatoryjnych	7,78	7,78	Obliczenia własne
Koszt diagnostyki	35,41	35,41	Obliczenia własne
Całkowity koszt leczenia w stanie PFS	120,42	123,08	-

Analogiczną kalkulację tygodniowych kosztów BSC w stanie progresji przedstawia Tabela 33.

Tabela 33. Tygodniowy koszt leczenia objawowego – stan po progresji choroby.

Parametr	Koszt na tydzień [zł]		Źródło
	PPP	PPP+P	
Opioidy	6,33	6,67	Obliczenia własne
Steroidy	4,15	6,16	Obliczenia własne
Bisfosfoniary	18,42	18,42	Obliczenia własne
Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	54,66	55,30	Obliczenia własne
Radioterapia paliatywna	124,37	124,37	Obliczenia własne
Całkowity koszt leków i RTH:	207,93	210,93	-

Parametr	Koszt na tydzień [zł]		Źródło
Koszt wizyt ambulatoryjnych / diagnostyki	7,78	7,78	Obliczenia własne
Całkowity koszt leczenia na tydzień – CRPC w stanie progresji	215,71	218,71	-

W poniższej tabeli zostały zestawione całkowite koszty związane z aktywnym leczeniem w przeliczeniu na tygodniową terapię. W przypadku terapii abirateronem i prednizonem występuje niewielkie współpłacenie świadczeniobiorców za glikokortykosteroid, stąd koszty AA+P przedstawiono w podziale na perspektywę (PPP i PPP+P). Koszty Ra-223 są identyczne z obu rozważanych perspektyw,

Tabela 34. Koszty ponoszone w okresie aktywnego leczenia w przeliczeniu na 7 dni.

Terapia	Koszty leków [zł]	Koszty podania [zł]	Koszty ryczałtu za diagnostykę [zł]
Dichlorek radu-223	[redacted]	26,00	50,83 *
Abirateron + prednizon	[redacted]	23,92	50,83 *

\* dodatkowo do kosztów diagnostyki doliczono koszty wizyt związanych z diagnostyką, nie uwzględnionych w kosztach podania (2 wizyty / pacjenta leczonego Ra-223 (208 zł) i 4 wizyty / pacjenta leczonego AA+P (416 zł); zob. Rozdział 1.3.12.1.4).

W poniższej tabeli zostały zestawione całkowite koszty związane z dalszą linią CTH po progresji, przypadające na jednego pacjenta. Koszty te są jednakowe z obu perspektyw, co wynika z pełnego finansowania z budżetu płatnika publicznego substancji czynnych z katalogu chemioterapii.

Tabela 35. Koszty dalszego leczenia po progresji (CTH).

Terapia	% leczonych	Koszt 1 cyklu / leczonego [zł]	Źródło
Cyklofosfamid	4%	31,98	Obliczenia własne
Mitoksanstron	6%	803,36	Obliczenia własne
Winorelbina	4%	491,49	Obliczenia własne
<b>Średni koszt dalszej CTH / pacjenta *</b>		197,54	Obliczenia własne

\* ważony udziałem poszczególnych schematów, przy założeniu średnio 3 cykli CTH (na podstawie opinii eksperta na potrzeby modelu globalnego)

Średnie koszty leczenia pojedynczego zdarzenia kostnego, ważony udziałem poszczególnych rodzajów SRE w porównywanych grupach (zob. Tabela 5), przedstawia Tabela 36.

Tabela 36. Średni koszt leczenia SRE w porównywanych ramionach leczenia.

Strategia leczenia	Średni koszt SRE [zł]
--------------------	-----------------------



Strategia leczenia	Średni koszt SRE [zł]
Dichlorek radu-223	██████████
BSC	3 720,37
Abirateron + prednizon	4 431,74

### 1.3.13. Walidacja modelu

#### 1.3.13.1. Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariantcie AW wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- założenie pośredniego horyzontu czasowego prowadziło do zmniejszenia całkowitych kosztów i efektów,
- założenie wyższej (niższej) od podstawowej stopy dyskontowania kosztu (efektu) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) całkowitego kosztu (efektu zdrowotnego),
- w wariantach AW dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.6.

### 1.3.13.2. Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania radu-223 we wskazaniu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 1.4.

### 1.3.13.3. Walidacja zewnętrzna

W celu oceny zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, projekcje przeżycia całkowitego i wolnego od progresji, uzyskane w modelu ekonomicznym, zestawiono z estymatorem Kaplana-Meiera w badaniu ALSYMPCA. Wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 37. Zestawienie wyników przeżycia w modelu ekonomicznym vs wyniki empiryczne z badania RCT.

Parametr	Ramię leczenia	Projekcja modelu ekonomicznego (model log-normalny)	Wyniki empiryczne z badania ALSYMPCA (estymator K-M)
Mediana OS [tyg.]	Dichlorek radu-223	63	65**
	BSC	48	49**
26-tyg. OS [%]	Dichlorek radu-223	83,8%	84,5%*
	BSC	76,0%	76,5%*
52-tyg. OS [%]	Dichlorek radu-223	58,6%	60,0%*
	BSC	47,1%	47,3%*
78-tyg. OS [%]	Dichlorek radu-223	40,8%	38,1%*
	BSC	29,9%	29,0%*
104-tyg. OS [%]	Dichlorek radu-223	29,0%	30,4%*
	BSC	19,7%	18,1%*
Mediana PFS [tyg.]	Dichlorek radu-223	12	11*
	BSC	9	10*
7-tyg. PFS [%]	Dichlorek radu-223	79,6%	70,5%*
	BSC	73,1%	57,5%*
13-tyg. PFS [%]	Dichlorek radu-223	46,6%	41,0%*
	BSC	27,8%	27,5%*

Parametr	Ramię leczenia	Projekcja modelu ekonomicznego (model log-normalny)	Wyniki empiryczne z badania ALSYMPCA (estymator K-M)
20-tyg. PFS [%]	Dichlorek radu-223	23,5%	27,5%*
	BSC	7,7%	11,2%*
26-tyg. PFS [%]	Dichlorek radu-223	13,4%	20,3%*
	BSC	2,6%	5,9%*

\* wartości niepublikowane, pochodzące z modelu centralnego Wnioskodawcy (krzywe Kaplana-Meiera);

\*\* wartości z publikacji *Parker 2013*, przeliczone z miesiący na tygodnie.

Porównanie median PFS oraz odsetków przeżyć ogólnych i wolnych od progresji wskazuje na akceptowalne projekcje przeżycia w modelu.

### 1.3.14. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej kosztów-użyteczności.

Tabela 38. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
<b>Koszty i zużyte zasoby</b>		
Ceny jednostkowe interwencji	Ra-223 (Xofigo®)	Informacja uzyskana od Zamawiającego
	Abirateron (Zytiga®)	MZ 22/08/2014 (ceny preparatów); NFZ K/29/08/2014 (udziały)
	Prednizon (Encorton®)	
Schematy dawkowania	Ra-223	PPL Xofigo 2014, ChPL Xofigo 2013, badanie ALSYMPCA
	AA+P	MZ 22/08/2014 (Załącznik B.56.), badanie COU-AA-301
Czas trwania leczenia	Ra-223	Badanie ALSYMPCA
	AA+P	Badanie COU-AA-301, podgrupa pacjentów bez przerzutów trzewnych (Goodman 2014)
Koszt podania leków	Ra-223	NFZ 57/2014
	AA+P	NFZ 57/2014
Koszt diagnostyki w okresie leczenia / tydzień	Ra-223	PPL Xofigo 2014
	AA+P	MZ NFZ 57/2014

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Koszt BSC / tydzień	PFS	■
	PPS	■
Koszt dalszej CTH po progresji	■	Częstość stosowania – ankieta własna (Rozdział 3.14); ceny jednostkowe substancji czynnych: MZ 22/08/2014, NFZ 82/2013, NFZ 89/2013 Zużycie zasobów – założenia modelu globalnego (na podstawie opinii KOL)
Koszty leczenia działań niepożądanych (AEs) 3.-4. stopnia	Tabela 3, Tabela 4; Tabela 25	Częstość stosowania – ankieta własna (Rozdział 3.14); ceny jednostkowe substancji czynnych: MZ 22/08/2014, NFZ 59/2014 Częstości AEs – badania RCT (ALSYMPCA, COU-AA-301); Ceny jednostkowe epizodów – NFZ 23/2014
Koszty leczenia zdarzeń kostnych (SRE)	Tabela 35	Struktura występowania poszczególnych SRE – badania RCT (ALSYMPCA, COU-AA-301); Ceny jednostkowe epizodów – NFZ 23/2014
<b>Modelowanie przeżycia</b>		
Przeżycie całkowite (OS)	Ra-223	Populacja wcześniej nieleczona DOX (porównanie vs BSC): model log-normalny Populacja uprzednio leczona DOX (porównanie vs AA+P): model Weibulla Parametry modeli: Rozdział 3.2
	BSC	model log-normalny Parametry modelu: Rozdział 3.2
	AA+P	jak dla Ra-223
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Ra-223	Populacja wcześniej nieleczona DOX (porównanie vs BSC): model log-normalny Populacja uprzednio leczona DOX (porównanie vs AA+P): model Weibulla Parametry modeli: Rozdział 3.2
	BSC	model log-normalny Parametry modelu: Rozdział 3.2
	AA+P	jak dla Ra-223
Czas do pierwszego SRE	Ra-223	Populacja wcześniej nieleczona DOX (porównanie vs BSC): model log-normalny Populacja uprzednio leczona DOX (porównanie vs AA+P): model Weibulla Parametry modeli: Rozdział 3.2
	BSC	model log-normalny

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Parametry modelu: Rozdział 3.2		
AA+P	jak dla Ra-223	Założenie na podstawie porównania pośredniego ( <i>Xofigo AK 2014</i> )
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>		
Użyteczność w stanie PFS	Ra-223	Badanie <i>ALSYMPCA</i>
	BSC	
	AA+P	Założenie
Użyteczność w stanie progresji	Ra-223	Badanie <i>ALSYMPCA</i>
	BSC	
	AA+P	założenie
Utrata użyteczności z powodu zdarzeń kostnych	Kompresja rdzenia kręgowego – 0,27; Złamania patologiczne – 0,043; Radioterapia – 0,04; Zabieg operacyjny – 0,07; (zob. Tabela 13)	<i>Matza 2014</i>
Utrata użyteczności z powodu działań niepożądanych 3.-4. stopnia	Tabela 15	Przegląd literatury
<b>Parametry ogólne</b>		
Perspektywa	płatnika publicznego (PPP); wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	<i>AOTM 2010, MZ 02/04/2012</i>
Roczna stopa dyskontowania	Koszty	<i>AOTM 2010, MZ 02/04/2012</i>
	Wyniki	
Horyzont czasowy	dożywni (10 lat)	<i>AOTM 2010</i>

Szczegóły dotyczące źródeł danych i metodyki oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w Rozdziale 1.3

### 1.3.15. Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie najważniejszych założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.

Tabela 39. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<b>Populacja</b>	Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (CRPC) z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, uprzednio leczeni docetakselem z powodu CRPC lub z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu.
<b>Interwencja</b>	Ocenianą interwencją jest stosowanie produktu leczniczego Xofigo® (dichlorek radu-223) jako terapii dodanej do najlepszego postępowania objawowego (BSC). Schemat dawkowania produktu leczniczego Xofigo® to aktywność 50 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach. Produkt leczniczy Xofigo® jest przeznaczony do podania dożylnego.
<b>Komparatory</b>	<p>W oparciu o analizę problemu decyzyjnego (<i>Xofigo APD 2014</i>), biorąc pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne, status refundacyjny poszczególnych interwencji, jak również opierając się na wytycznych Oceny Technologii Medycznych (<i>AOTM 2010</i>), jako komparatory dla dichlorku radu 223 w analizie ekonomicznej przyjęto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ najlepsze postępowanie objawowe (BSC) w populacji chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu oraz</li> <li>➤ octan abirateronu w skojarzeniu z glikokortykosteroidem (AA+P) w populacji chorych uprzednio leczonych docetakselem.</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Kluczowymi punktami końcowymi związanymi ze skutecznością kliniczną, wykorzystanymi w modelowaniu długookresowych wyników zdrowotnych porównywanych interwencji, były:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ czas przeżycia całkowitego (OS, z ang. <i>overall survival</i>)</li> <li>➤ czas wolny od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>)</li> <li>➤ czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (TSRE, z ang. <i>time to first skeletal-related event</i>).</li> </ul> <p>Dane dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji pochodziły z międzynarodowego, rejestracyjnego badania RCT III fazy <i>ALSYMPCA</i> (główna publikacja <i>Parker 2013</i>). Wyniki analizy przeżycia uzyskane w horyzoncie badania RCT ekstrapolowano na horyzont dożywni, a podstawową miarę efektu zdrowotnego stanowiły – zgodnie z wytycznymi <i>AOTM 2010</i> oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (<i>MZ 02/04/2012</i>) – lata życia skorygowane o jakość (QALY)</p>
<b>Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna</b>	<p>Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz wykazane w rejestracyjnym badaniu RCT, istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją a grupą kontrolną, za najbardziej odpowiednią techniką analityczną w ocenie ekonomicznej dichlorku radu-223 w porównaniu z wyłącznym leczeniem objawowym uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY).</p> <p>Z uwagi na zbliżoną efektywność kliniczną dichlorku radu-223 i abirateronu, wykazaną w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego (<i>Xofigo AK 2014</i>), porównawczą analizę ekonomiczną produktu Xofigo® względem terapii AA+P w populacji chorych uprzednio leczonych docetakselem przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów (CMA), przyjmując w modelu jednokowe wartości parametrów skuteczności dla ocenianych interwencji i porównując w analizie inkrementalnej całkowite koszty leczenia.</p>
<b>Perspektywa analizy</b>	W analizie podstawowej przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), jak również perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.
<b>Horyzont czasowy</b>	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego jest chorobą przewlekłą i postępującą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia. W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto horyzont obejmujący dalszy okres życia pacjentów (symulacja przebiegu choroby w okresie 10 lat, uznanego za równoważny horyzontowi dożywniemu).
<b>Dyskontowanie</b>	
<b>Struktura modelu</b>	Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Xofigo® wykonano w oparciu o globalny model farmakoekonomiczny skonstruowany w programie Microsoft Excel ( <i>Radium-223 in castration resi-</i>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p><i>stant prostate cancer with bones metastases model</i>; wykonawca: <i>IMS Health</i>), udostępniony przez przedstawiciela Podmiotu odpowiedzialnego z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W wykorzystanym modelu Markowa zdefiniowano następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ okres wolny od progresji choroby i zdarzeń kostnych (<i>H_PFS_noSREt</i>)</li> <li>➤ okres wolny od progresji choroby, po wystąpieniu zdarzenia kostnego (<i>H_PFS_SREt</i>)</li> <li>➤ okres po wystąpieniu progresji choroby, wolny od zdarzeń kostnych (<i>H_PPS_noSREt</i>)</li> <li>➤ okres po wystąpieniu progresji choroby i zdarzenia kostnego (<i>H_PPS_SREt</i>)</li> <li>➤ zgon.</li> </ul> <p>Analiza miała charakter deterministyczny. Modelowanie przeprowadzono na poziomie kohortowym, co oznacza, że grupa (kohorta) chorych przebywających w obrębie jednego stanu zdrowotnego jest homogeniczna ze względu na charakterystykę wyjściową, koszty i wyniki zdrowotne. Długość cyklu ustalono na 7 dni.</p>
<p><b>Modelowanie przeżycia</b></p>	<p>Zgodnie z przyjętą strukturą modelu, w celu wyznaczenia cyklicznych prawdopodobieństw przejścia między zdefiniowanymi stanami zdrowotnymi przeprowadzono modelowanie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (TSRE) dla porównywanych strategii leczenia CRPC.</p> <p>Modelowanie przeżycia (OS, PFS wg PSA, PFS wg ALP) oraz czasu do wystąpienia pierwszego SRE w ramionach dichloru radu-223 oraz placebo przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do danych empirycznych (indywidualnych danych z poziomu pacjenta - IPD) z badania <i>ALSYMPCA</i>, testując najczęściej wykorzystywane w analizach przeżycia modele: Weibulla, wykładniczy, Gomperta, log-logistyczny i logarytmiczno-normalny. Na podstawie kryterium AIC jakości dopasowania modeli, w analizie podstawowej wykorzystano krzywe log-normalne dla obu ramion leczenia i wszystkich punktów końcowych.</p> <p>Dla porównania Xofigo® z abirateronem przyjęto wartości hazardu względnego dla OS, PFS i czasu do wystąpienia SRE równe HR=1, co jest równoznaczne z założeniem identycznych krzywych przeżycia dla obu ramion leczenia (analiza minimalizacji kosztów).</p> <p>W analizie podstawowej uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika w związku z leczeniem opornego na kastrację RGK. Kalkulację kosztów jednostkowych przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia. Uwzględniono następujące kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ koszty nabycia i podania porównywanych interwencji (dichlorek radu-223; abirateron + prednizon)</li> <li>➤ koszty diagnostyki i monitorowania leczenia</li> <li>➤ koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia</li> <li>➤ koszty dalszej chemioterapii po wystąpieniu progresji</li> <li>➤ koszty leczenia zdarzeń kostnych (SRE)</li> <li>➤ koszty postępowania objawowego - BSC (farmakoterapia, radioterapia, diagnostyka, monitorowanie choroby)</li> </ul>
<p><b>Ocena kosztów i zużytych zasobów</b></p>	<p>Cena zbytu netto produktu Xofigo®, otrzymana od Zamawiającego, wynosi [redacted] (fiolka 6 mL, 100kBq/mL w dniu kalibracji, <math>T_{1/2} = 11,4</math> dnia). [redacted]</p> <p>Ceny jednostkowe leków refundowanych (abirateron, prednizon, farmakoterapia w ramach BSC) zaczerpnięto z obowiązującego wykazu leków refundowanych (MZ 22/08/2014). [redacted]</p> <p>Biorąc pod uwagę sposób oraz drogę podania poszczególnych leków założono, że każde podanie produktu Xofigo® będzie rozliczane w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)” (NFZ 57/2014), Założenie to zostało potwierdzone opinią</p>



Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>eksperta ( [REDACTED] ). Podobnie przyjęto, że abirateron jest wydawany choremu w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z częstotliwością raz w miesiącu.</p> <p>Koszty diagnostyki w okresie aktywnego leczenia (Ra-223; AA+P) obliczono na podstawie ryczaftu za diagnostykę w obecnie realizowanym programie leczenia CRPC z udziałem abirateronu. Zakładając, że wizyty monitorujące będą rozliczane łącznie z podaniem/wydaniem leków w ramach porady ambulatoryjnej, do kosztów diagnostyki doliczono koszty wizyt nie uwzględnionych oddzielnie w kosztach podania leków: 2 porady w ramieniu Ra-223 (przy kwalifikacji i 4 tyg. po ostatniej dawce leku; <i>PPL Xofigo 2014</i>) oraz 4 porady w ramieniu AA+P (przy kwalifikacji oraz po 1 poradzie w trzech pierwszych miesiącach, wynikającej z większej częstotliwości diagnostyki (co 2 tygodnie w mies. 1-3) w programie; <i>MZ 22/08/2014</i>).</p> <p>Koszty działań niepożądanych obliczono na podstawie częstości działań niepożądanych st. 3-4 z badania <i>ALSYMPCA</i> (dichlorek radu-223; BSC) i porównania pośredniego (AA+P), oraz kosztów jednostkowych poszczególnych epizodów, wyznaczonych w oparciu o system JGP. Podobnie, koszty SRE obliczono jako średnią z kosztów jednostkowych uwzględnionych rodzajów SRE (kompresja rdzenia kręgowego, złamania patologiczne kości, napromienianie wiązkami zewnętrznymi, zabieg chirurgiczny), wyznaczonych na podstawie katalogu JGP, i udziału poszczególnych rodzajów SRE w łącznej liczbie zdarzeń kostnych (na podstawie badań RCT: <i>ALSYMPCA</i> i <i>COU-AA-301</i>).</p> <p>Koszty najlepszego postępowania objawowego (BSC) oparto na założeniach modelu globalnego dotyczących zużycia zasobów i polskich kosztach jednostkowych. Uwzględniono koszty wizyt ambulatoryjnych, diagnostyki, farmakoterapii (opioidy, agoniści LHRH, glikokortykosteroidy doustne, bisfosfoniany) i radioterapii. Koszty BSC uwzględniano w każdym ramieniu leczenia i obliczano oddzielnie dla stanu choroby stabilnej i progresji choroby.</p>
<p><b>Ocena użyteczności</b></p>	<p>W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono wiarygodnych oszacowań użyteczności w rozważanej populacji docelowej.</p> <p>W analizie podstawowej, użyteczności stanów zdrowotnych (PFS, PPS) zaczerpnięto z badania <i>ALSYMPCA</i> (dane niepublikowane). Badanie <i>ALSYMPCA</i> uznano za najbardziej odpowiednie źródło danych dotyczących użyteczności w modelu z uwagi na największą zgodność z charakterystyką docelowej populacji analizy ekonomicznej.</p> <p>W stanach z obecnością zdarzeń kostnych doliczono utratę użyteczności z powodu SRE, wykorzystując oszacowania odnalezione w literaturze (<i>Matza 2014</i>). Uwzględniono także redukcję użyteczności z powodu działań niepożądanych st. 3.-4.</p>

Bardziej szczegółowe omówienie założeń modelu przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 1.3).



## 1.4. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

### 1.4.1. Metodyka

#### 1.4.1.1. Cel

Przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

#### 1.4.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: oporny na kastrację rak gruczołu krokowego
- Interwencja: Xofigo® (dichlorek radu-223)
- Metodyka: analizy ekonomiczne np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów.

Przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty HTA u analizy ekonomiczne dotyczące oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu-223) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. W przypadku braku publikowanych analiz ekonomicznych w populacji wskazanej we wniosku, do przeglądu włączono badania dotyczące stosowania produktu leczniczego Xofigo w szerszej populacji, obejmującej wszystkich chorych na raka gruczołu krokowego.

#### 1.4.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

#### 1.4.1.3. Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 14 marca 2014 roku zgodnie z wytycznymi AOTM w bazie informacji medycznych Embase. Ponadto wykonane zostało przeszukanie uzupełniające zasobów Internetu (Google.com).

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabeli poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 40. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla dichlorku radu-223.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wynik
#1	'xofigo' OR 'radium ra 223 dichloride' OR 'radium 223 dichloride' OR 'ra 223' OR 'ra-223' OR 'radium-223 dichloride'	281
#2	'prostate cancer'/exp	129 498
#3	'economic review' OR 'economic analysis' OR 'cost analysis' OR 'cost- effectiveness' OR 'pharmacoeconomics' OR 'pharmacoeconomic'	297 798
#4	#1 AND #2 AND #3	45

Data przeszukania: 14 marzec 2014 rok

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 45 publikacji, które zostały podane analizie.

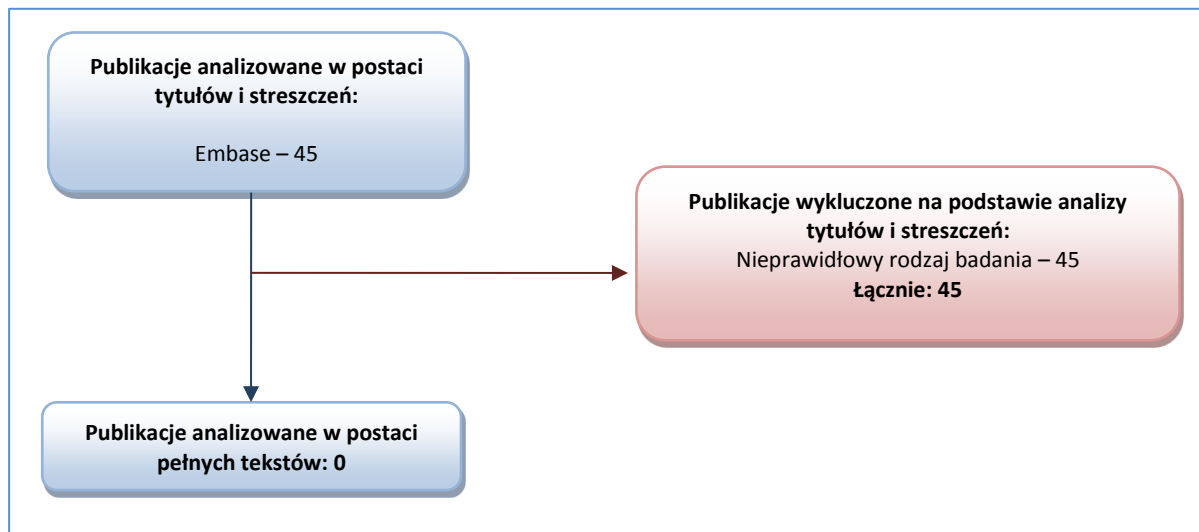
W dniu 19 września 2014 roku została wykonana aktualizacja wyszukiwania w wyniku której odnaleziono 10 publikacji.

#### 1.4.2. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku pierwotnego przeszukania bazy medycznej Embase z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 45 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Nie zostały zidentyfikowane prace, które były zgodne z przyjętymi *a priori* kryteriami włączenia. W wyniku wyszukiwania uzupełniającego zasobów Internetu nie zostały włączone żadne dodatkowe publikacje.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny zostały zaprezentowane kolejne etapy wyszukiwania oraz selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 20. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (na dzień 14 marca 2014 rok).



W rezultacie przeprowadzonego wyszukiwania pierwotnego w dniu 14 marca 2014 roku nie została zidentyfikowana żadna praca spełniająca kryteria włączenia. Publikacje zostały wyłączone z analizy z powodu niezgodnego rodzaju badań.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania na dzień 19 września 2014 roku zostało odnalezionych 10 publikacji, jednakże żadna nie spełniała kryteriów włączenia do przeglądu badań ekonomicznych ze względu na nieprawidłowy rodzaj badania.

## 1.5. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (dichlorek radu-223; AA+P; BSC);
- dla porównania dichlorek radu-223 vs BSC (analiza kosztów-użyteczności):
  - oszacowanie wartości współczynnika ICUR, tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora,
  - oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Xofigo®, przy którym koszt uzyskania dodatkowego QALY w wyniku zastąpienia komparatora technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (zł/QALY),
- dla porównania dichlorek radu-223 vs AA+P (analiza minimalizacji kosztów):
  - oszacowanie różnicy pomiędzy kosztem technologii wnioskowanej, a kosztem komparatora,
  - oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Xofigo®, przy którym różnica pomiędzy kosztami technologii wnioskowanej i komparatora jest równa zero.

Analizę podstawową przeprowadzono równolegle:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP),
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Wyniki analizy kosztów-efektywności w oparciu o miarę LYG przedstawiono w ramach analizy dodatkowej (zob. Rozdział 1.6.3).

Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, analizę przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,
- bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

### 1.5.1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W analizie kosztów i konsekwencji przedstawiono oszacowania kosztów (z wyszczególnieniem składowych kosztu całkowitego) oraz efektów zdrowotnych porównywanych strategii leczenia, uzyskane w modelu ekonomicznym w analizie podstawowej.

#### 1.5.1.1. Populacja chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu (porównanie: dichlorek radu-223 vs BSC)

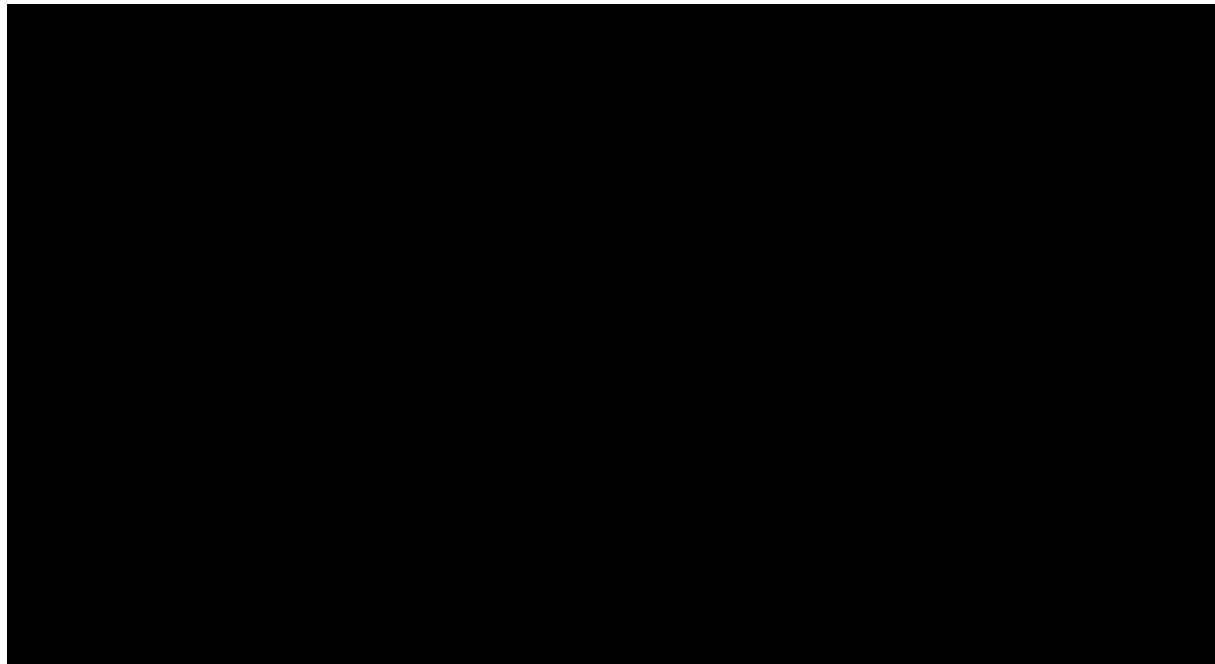
##### 1.5.1.1.1. Zestawienie kosztów – perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie dyskontowanych kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, przyjmując perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Koszty w ramieniu dichloru radu-223 przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 41. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (PPP; Ra-223 vs BSC).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Dichlorek radu-223		BSC
	z uwzględnieniem RSS	bez uwzględnienia RSS	
Interwencja (nie wliczając BSC)	██████████	██████████	0
Podanie interwencji	████	████	0
Monitorowanie / diagnostyka / BSC	██████████	██████████	14 947
Dalsza chemioterapia po progresji	████	████	206
Koszty schyłku życia	██████████	██████████	3 692
Koszty zdarzeń kostnych (SRE)	██████████	██████████	1 854
Leczenie działań niepożądanych	████	████	416
<b>Łączny koszt</b>	██████████	██████████	<b>21 116</b>

Całkowity dyskontowany koszt leczenia opornego na kastrację RGK z perspektywy płatnika publicznego, przypadający na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, wynosi ██████████ w ramieniu dichloru radu-223 (odpowiednio z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS) oraz 21,1 tys. zł u chorych otrzymujących wyłącznie leczenie objawowe (BSC). Uzyskane wyniki zobrazowano na poniższym wykresie, w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.



Kwota refundacji produktu leczniczego Xofigo® stanowi [redacted] całkowitych kosztów w ramieniu leczonym dichlorkiem radu-223. W ramieniu leczenia wyłącznie objawowego, najważniejszą składową kosztu stanowi BSC, diagnostyka i monitorowanie choroby (71%).

1.5.1.1.2. Zestawienie kosztów – perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

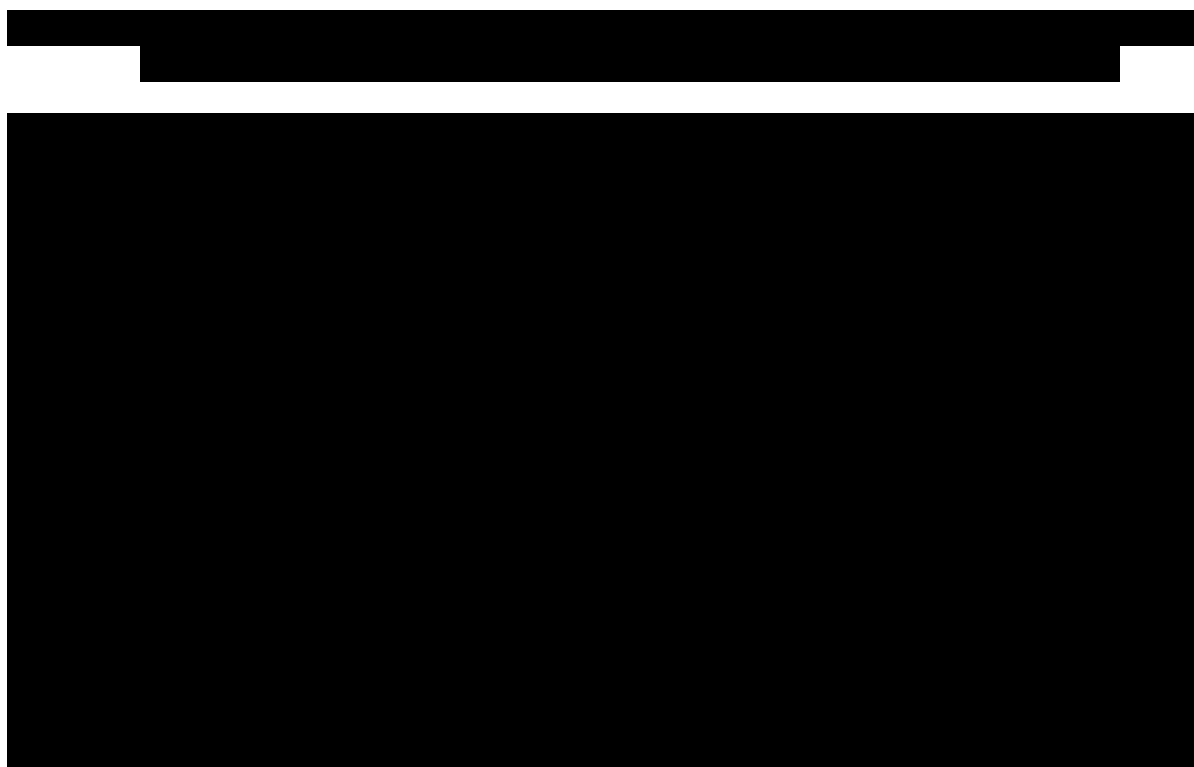
Analogiczne zestawienie wyróżnionych składowych kosztu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dla poszczególnych interwencji, z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), zamieszczono w poniższej tabeli. Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie.

Tabela 42. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (PPP+P; Ra-223 vs BSC).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Dichlorek radu-223		BSC
	z uwzględnieniem RSS	bez uwzględnienia RSS	
Interwencja (nie wliczając BSC)	[redacted]	[redacted]	0
Podanie interwencji	[redacted]	[redacted]	0
Monitorowanie / diagnostyka / BSC	[redacted]	[redacted]	15 167

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Dichlorek radu-223		BSC
	z uwzględnieniem RSS	bez uwzględnienia RSS	
Dalsza chemioterapia po progresji	■	■	206
Koszty sчыłku życia	■	■	3 692
Koszty zdarzeń kostnych (SRE)	■	■	1 854
Leczenie działań niepożądanych	■	■	416
<b>Łączny koszt</b>	■	■	<b>21 336</b>

Uzyskane wyniki zobrazowano na poniższym wykresie, na przykładzie wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.



Z uwagi na znikomy udział świadczeniobiorców w całkowitych wydatkach, struktura kosztów jest bardzo zbliżona do uzyskanej z perspektywy płatnika (por. Rozdział 1.5.1.1.1).

#### 1.5.1.1.3. Zestawienie wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie średnich dyskontowanych (na poziomie 3,5% rocznie) wyników zdrowotnych dla porównywanych w modelu strategii leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

Tabela 43. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia CRPC (Ra-223 vs BSC).

Wyniki zdrowotne	Strategia leczenia	
	Dichlorek radu-223	BSC
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	██████████	0,749
Lata życia (LY)	██████████	1,454
Lata życia wolne od progresji (PFLY)	██████████	0,230

Uzyskane wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.



Zastosowanie leczenia z udziałem produktu Xofigo® jako terapii dodanej do najlepszego postępowania objawowego prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby ██████████

### 1.5.1.2. Populacja chorych uprzednio leczonych docetakselem (porównanie: dichlorek radu-223 vs Abirateron)

#### 1.5.1.2.1. Zestawienie kosztów – perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, przyjmując perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze



środków publicznych (PPP). Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie. Koszty w ramieniu dichlorku radu-223 przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 44. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (PPP; Ra-223 vs AA+P).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Dichlorek radu-223		Abirateron + prednizon (AA+P)
	z uwzględnieniem RSS	bez uwzględnienia RSS	
Interwencja (nie wliczając BSC)	██████	██████	128 078
Podanie interwencji	██	██	853
Monitorowanie / diagnostyka / BSC	██████	██████	14 941
Dalsza chemioterapia po progresji	██	██	211
Koszty sчыłku życia	██████	██████	3 748
Koszty zdarzeń kostnych (SRE)	██████	██████	2 935
Leczenie działań niepożądanych	██	██	420
<b>łączy koszt</b>	██████	██████	<b>151 186</b>

Całkowity koszt leczenia opornego na kastrację RGK z perspektywy płatnika publicznego, przypadający na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, wynosi ██████████ w ramieniu dichlorku radu-223 (odpowiednio z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS) oraz 151,2 tys. zł u chorych otrzymujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem (AA+P). Uzyskane wyniki zobrazowano na poniższym wykresie, w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.



W obu ramionach aktywnego leczenia opornego na kastrację RGK, koszty interwencji stanowią dominującą składową kosztu całkowitego (odpowiednio [redacted]).

#### 1.5.1.2.2. Zestawienie kosztów – perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

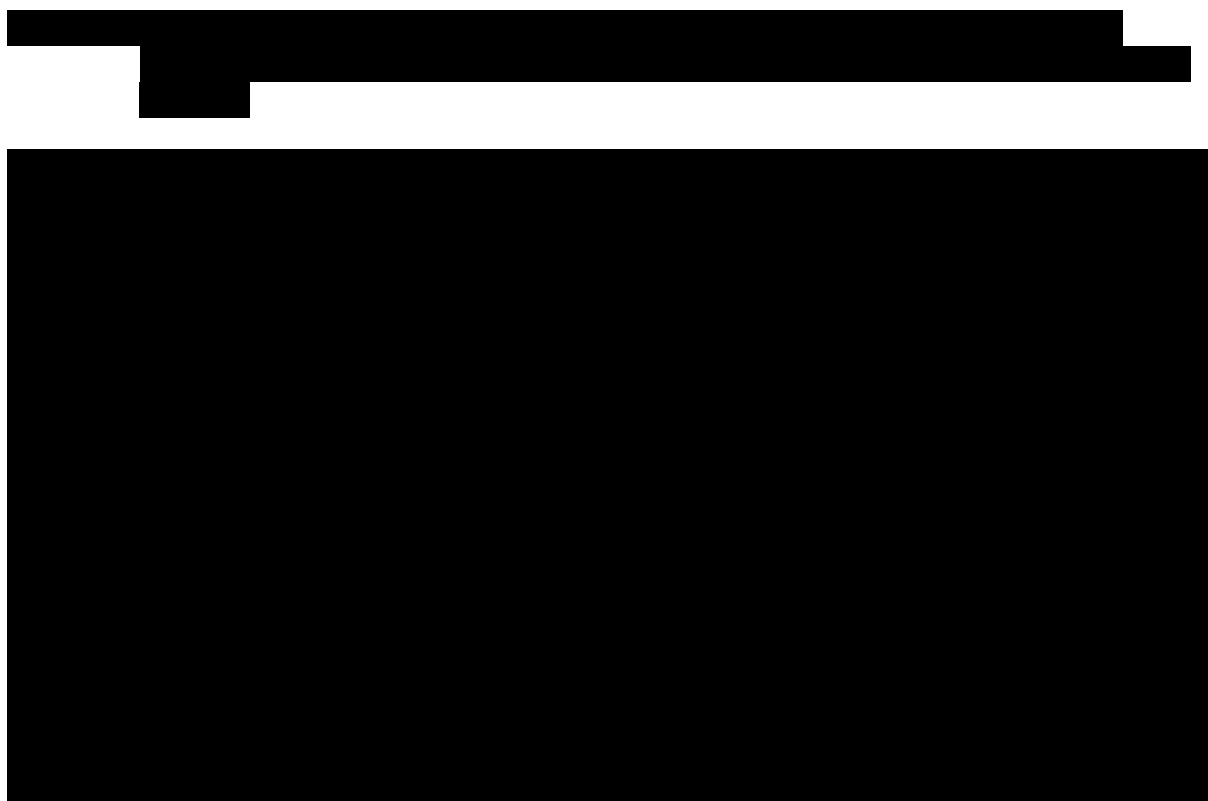
Analogiczne zestawienie wyróżnionych składowych kosztu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dla poszczególnych interwencji, z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), zamieszczono w poniższej tabeli. Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie.

Tabela 45. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (PPP+P; Ra-223 vs AA+P).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Dichlorek radu-223		Abirateron + prednizon (AA+P)
	z uwzględnieniem RSS	bez uwzględnienia RSS	
Interwencja (nie wliczając BSC)	[redacted]	[redacted]	128 150
Podanie interwencji	[redacted]	[redacted]	853
Monitorowanie / diagnostyka / BSC	[redacted]	[redacted]	15 149

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Dichlorek radu-223		Abirateron + prednizon (AA+P)
	z uwzględnieniem RSS	bez uwzględnienia RSS	
Dalsza chemioterapia po progresji	■	■	211
Koszty schyłku życia	■	■	3 748
Koszty zdarzeń kostnych (SRE)	■	■	2 935
Leczenie działań niepożądanych	■	■	420
<b>Łączny koszt</b>	■	■	<b>151 466</b>

Uzyskane wyniki zobrazowano na poniższym wykresie, na przykładzie wariantu z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka.



Z uwagi na znikomy udział świadczeniobiorców w całkowitych wydatkach, struktura kosztów jest bardzo zbliżona do uzyskanej z perspektywy płatnika (por. Rozdział 1.5.1.2.1).

#### 1.5.1.2.3. Zestawienie wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie dyskontowanych (na poziomie 3,5% rocznie) i niedyskontowanych wyników zdrowotnych dla porównywanych w modelu strategii leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

Tabela 46. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia CRPC (Ra-223 vs AA+P).

Wyniki zdrowotne	Strategia leczenia	
	Dichlorek radu-223	Abirateron + prednizon (AA+P)
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	████	████
Lata życia (LY)	████	████
Lata życia wolne od progresji (PFLY)	████	████

W konsekwencji założenia identycznej skuteczności dichlorku radu-223 i abirateronu, średni czas przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji jest identyczny dla obu strategii leczenia. W zakresie lat życia skorygowanych o jakość, w modelu uzyskano minimalną różnicę rzędu █████, co wynikało wyłącznie z założenia:

- różnego udziału poszczególnych rodzajów zdarzeń kosztnych w obu ramionach (oraz faktu, że utrata użyteczności różniła się pomiędzy poszczególnymi rodzajami SRE; zob. Tabela 5, Tabela 13), przy czym liczba jakichkolwiek SRE była identyczna w obu grupach (ta sama krzywa czasu do wystąpienia SRE),
- różnych częstości działań niepożądanych w obu ramionach (zob. Tabela 3, Tabela 4), co prowadziło do minimalnie różnych redukcji użyteczności z powodu AEs.

Wynik ten nie stoi jednak w sprzeczności z zastosowaną dla porównania Ra-223 i AA+P techniką minimalizacji kosztów.

### 1.5.2. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (dichlorek radu-223 vs BSC)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności zastosowania dichlorku radu-223 jako terapii dodanej do leczenia objawowego CRPC u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia docetaksemem, przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, w podziale na perspektywę płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

#### 1.5.2.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

##### 1.5.2.1.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego dichlorek radu-223 lub wyłącznie BSC w ramach leczenia opornego na kastrację RGK, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastosowania terapii dichlor-





tość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), przyjmując perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Tabela 49. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs BSC (analiza podstawowa; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
<b>BSC</b>	21 116	0,749			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania dichlorku radu-223 zamiast wyłącznie leczenia objawowego u chorych z opornym na kastrację RGK, wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego.

[redacted]

[redacted]

Efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość wynosi [redacted] w przeliczeniu na jednego pacjenta leczonego dichlorkiem radu-223 oraz [redacted] w ramieniu BSC, co oznacza zysk zdrowotny netto terapii z udziałem Xofigo® w wysokości [redacted]. Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego są wyższe o [redacted] w ramieniu otrzymującym dichlorek radu-223 i wynoszą odpowiednio [redacted] (Ra-223) oraz [redacted] (BSC) w horyzoncie dożywoć.





### 1.5.3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (dichlorek radu-223 vs Abirateron + prednizon)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dichlorku radu-223 oraz abirateronu przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, w podziale na perspektywę płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

#### 1.5.3.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

##### 1.5.3.1.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA) przedstawiono uzyskane w modelu oszacowania całkowitych kosztów, przypadających na jednego pacjenta leczonego dichlorkiem radu-223 lub abirateronem w skojarzeniu z prednizonem (AA+P), oraz różnicę kosztów między porównywanymi strategiami leczenia, przyjmując perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Tabela 51. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: dichlorek radu-223 vs AA+P (analiza podstawowa; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
Dichlorek radu-223	██████████	██████████
Abirateron + prednizon (AA+P)	151 186	██████████

Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, ██████████ w ramieniu otrzymującym Xofigo® (dichlorek radu-223) w porównaniu z terapią abirateronem w skojarzeniu z prednizonem (AA+P) i wynoszą odpowiednio ██████████ oraz ██████████

##### 1.5.3.1.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dichlorek radu-223 vs abirateron z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: dichlorek radu-223 vs AA+P (analiza podstawowa; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
Dichlorek radu-223t	██████████	██████████
Abirateron + prednizon (AA+P)	██████████	

Całkowite koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Xofigo® (dichlorek radu-223) w porównaniu z terapią abirateronem w skojarzeniu z prednizonem (AA+P) i wynoszą odpowiednio ██████████ oraz ██████████

### 1.5.3.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

#### 1.5.3.2.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów produktów Xofigo® i Zytiga® w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, przyjmując perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Tabela 53. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: dichlorek radu-223 vs AA+P (analiza podstawowa; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
Dichlorek radu-223	██████████	██████████
Abirateron + prednizon (AA+P)	██████████	

Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Xofigo® (dichlorek radu-223) w porównaniu do terapii produktem Zytiga® (abirateron) w skojarzeniu z prednizonem (AA+P) i wynoszą odpowiednio ██████████ oraz ██████████

#### 1.5.3.2.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dichlorku radu-223 vs abirateron z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: dichlorek radu-223 vs AA+P (analiza podstawowa; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
Dichlorek radu-223	██████████	██████████
Abirateron + prednizon (AA+P)	██████████	

W rozważanym wariantcie, całkowite koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta są ██████████ w ramieniu otrzymującym Xofigo® (dichlorek radu-223) w porównaniu z terapią abirateronem w skojarzeniu z prednizonem (AA+P) i wynoszą odpowiednio 1 ██████████ oraz ██████████

### 1.5.4. Analiza progowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając:

- cenę zbytu netto produktu leczniczego Xofigo® (1000 kBq/mL), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia leczenia wyłącznie objawowego (BSC) terapią dichlorkiem radu-223, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (111 381 zł/QALY),
- cenę zbytu netto produktu leczniczego Xofigo® (1000 kBq/mL), przy której różnica pomiędzy kosztami strategii dichlorek radu-223 oraz abirateron + prednizon jest równa zero.

Analizę wykonano dla wariantów bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Ponieważ proponowany mechanizm dzielenia ryzyka polega na zwrocie płatnikowi ustalonej kwoty za zrefundowane opakowanie leku Xofigo®, progowa cena efektywna pozostanie taka sama jak w wariantcie bez uwzględnienia instrumentów RSS.

#### 1.5.4.1. Dichlorek radu-223 vs BSC

Wyniki analizy progowej ceny produktu Xofigo® (1000 kBq/mL roztwór do wstrzykiwań) w ramach analizy kosztów-użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55. Analiza progowa ceny produktu Xofigo® (1000 kBq/mL roztwór do wstrzykiwań): dichlorek radu-223 vs BSC.

Wariant		Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]
Cena podstawowa		██████████	██████████
Cena progowa	PPP	██████████	██████████
	PPP+P	██████████	██████████

Cena zbytu netto produktu leczniczego Xofigo®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY z perspektywy płatnika publicznego, wynikający z zastosowania dichlorku radu-223 w terapii opornej na kastrację RGK, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ██████████

#### 1.5.4.2. Dichlorek radu-223 vs Abirateron + prednizon

Wyniki analizy progowej ceny produktu Xofigo® (1000 kBq/mL roztwór do wstrzykiwań), uzyskane w ramach analizy minimalizacji kosztów, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56. Analiza progowa ceny produktu Xofigo® (1000 kBq/mL roztwór do wstrzykiwań): dichlorek radu-223 vs AA+P.

Wariant		Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]
Cena podstawowa		██████████	██████████
Cena progowa	PPP	██████████	██████████
	PPP+P	██████████	██████████

Cena zbytu netto produktu leczniczego Xofigo®, przy której różnica kosztów między strategiami leczenia dichlorek radu-223 oraz abirateron + prednizon jest równa zero, wynosi ██████████.

## 1.6. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości (AW) wykonano celem identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy podstawowej. Zakres zmienności parametrów określono m.in. na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub założenia własne.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej, i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

### 1.6.1. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości

Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej. Większość wariantów AW miała charakter jednokierunkowy, tj. z modyfikacją pojedynczego parametru modelu. Wyjątek stanowiły m.in. warianty: modeli przeżycia (modyfikowano jednocześnie krzywe dla wszystkich ramion modelu), skrajnych użyteczności stanów zdrowia (modyfikowano jednocześnie użyteczności stanów PFS i progresji choroby), braku dyskontowania (modyfikowano jednocześnie stopę dyskontowania kosztów i wyników).

Tabela 57. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Porównanie, w którym uwzględniano dany wariant AW
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>	Modele log-normalne	Modele log-logistyczne Modele Weibulla	Zalecane jest testowanie w analizie wrażliwości alternatywnych dopasowanych modeli przeżycia (NICE DSU TSD14)	CUA (Ra-223 vs BSC)
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</b>	Modele log-normalne	Modele log-logistyczne Modele Weibulla	Zalecane jest testowanie w analizie wrażliwości alternatywnych dopasowanych modeli przeżycia (NICE DSU TSD14)	CUA (Ra-223 vs BSC)
<b>Definicja progresji biochemicznej</b>	Progresja PSA	Progresja ALP	Istnieje kilka alternatywnych definicji progresji RGK	CUA (Ra-223 vs BSC)
<b>Populacja analizy przeżycia</b>	ALSYMPCA, nieleczeni wcześniej DOX	ALSYMPCA, populacja całkowita	Z uwagi na większą niepewność wyników analizy przeżycia w podgrupach uznano za zasadne przetestowanie modeli dopasowanych dla populacji ITT badania RCT	CUA (Ra-223 vs BSC)
<b>Średnia liczba podań Xofigo®</b>	■	■ ■	zakres zmienności w oparciu o dolną i górną granicę 95% CI dla średniej liczby podań, obliczonych jako $\text{średnia} + 1,96 \cdot SD / \sqrt{n}$ (zob. Tabela 1)	CUA (Ra-223 vs BSC); CMA (Ra-223 vs AA+P)
<b>Średni czas leczenia abirateronem</b>	■	■ ■	Alternatywne oszacowanie z literatury (populacja ITT badania COU-AA-301) Alternatywne oszacowanie z literatury (Schrader 2014)	CMA (Ra-223 vs AA+P)
<b>Tryb podania abirateronu</b>	Porada ambulatoryjna	Hospitalizacja jednodniowa	Wydanie leków stosowanych doustnie może być rozliczane w ramach porady ambulatoryjnej lub (np. w przypadku złego stanu sprawności lub chorób towarzyszących) hospitalizacji	CMA (Ra-223 vs AA+P)
<b>Koszty AEs i SRE w ramieniu AA+P</b>	Liczone niezależnie od Ra-223	Założone na poziomie Ra-223	Brak istotnych statystycznie różnic w porównaniu bezpośrednim bezpieczeństwa Ra-223 i AA+P; Brak danych dotyczących istotności różnic w struk-	CMA (Ra-223 vs AA+P)

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Porównanie, w którym uwzględniano dany wariant AW
			turze występowania poszczególnych rodzajów SRE	
<b>Marża hurtowa dla Xofigo®</b>	Nie uwzględniono (bezpośrednia sprzedaż do szpitali)	Urzędowa marża hurtowa (5%)	Urzędowa marża hurtowa wyznacza maksymalny limit finansowania leku	CUA (Ra-223 vs BSC); CMA (Ra-223 vs AA+P)
<b>Użyteczności stanów zdrowia (PFS i progresja)</b>	PFS: 0,5437 (BSC), 0,5951 (Ra-223); Progresja: 0,5497 (BSC), 0,5935 (Ra-223)	[Redacted]	Zakres zmienności w oparciu o przegląd systematyczny literatury	CUA (Ra-223 vs BSC)
<b>Utrata użyteczności z powodu SRE</b>	Kompresja rdzenia kręgowego – 0,27; Złamania patologiczne – 0,043; Radioterapia – 0,04; Zabieg operacyjny – 0,07	Oszacowanie minimalne: Kompresja rdzenia kręgowego – 0,02; Złamania patologiczne – 0,03; Radioterapia – 0,02; Zabieg operacyjny – 0,02;  Oszacowanie maksymalne: Kompresja rdzenia kręgowego – 0,32; Złamania patologiczne – 0,13; Radioterapia – 0,07; Zabieg operacyjny – 0,15;	Zakres zmienności w oparciu o przegląd systematyczny literatury	CUA (Ra-223 vs BSC)
<b>Roczna stopa dyskontowa</b>	koszty – 5%; wyniki – 3,5%	koszty – 5%; wyniki – 5% koszty – 5%; wyniki – 0% koszty – 0%; wyniki – 0%	Zakres zmienności przyjęty zgodnie z wytycznymi AOTM 2010	CUA (Ra-223 vs BSC) CUA (Ra-223 vs BSC); CMA (Ra-223 vs AA+P)
<b>Horyzont analizy</b>	dożywni (10 lat)	5 lat	Horyzont pośredni; uznano, że jest to wystarczający zakres, aby wskazać tendencję zmiany ICUR w zależności od długości horyzontu czasowego	CUA (Ra-223 vs BSC); CMA (Ra-223 vs AA+P)

### 1.6.2. Wyniki analizy wrażliwości dla CUA (dichlorek radu-223 vs BSC)

Analizę wrażliwości dla podstawowej analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono oddzielnie ze względu na:

- perspektywę (PPP; PPP+P);
- instrument dzielenia ryzyka (nieuwzględnienie; uwzględnienie).

Wyniki przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

#### 1.6.2.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

##### 1.6.2.1.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii Ra-223;
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii Ra-223;
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii Ra-223 oraz zmiany ICUR względem analizy podstawowej.

Wyniki zobrazowano także graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.



Tabela 58. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności: dichlorek radu-223 vs BSC (PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Ra-233 [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Ra-233 [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Wariant podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	
OS – model log-logistyczny	████	████	████	████	████	████	████	██
OS – model Weibulla	████	████	████	████	████	████	████	██
PFS – model log-logistyczny	████	████	████	████	████	████	████	██
PFS – model Weibulla	████	████	████	████	████	████	████	██
ocena progresji wg ALP	████	████	████	████	████	████	████	██
Dane przeżycia z populacji całkowitej ALSYMPCA	████	████	████	████	████	████	████	██
Min. liczba podań Xofigo®	████	████	████	████	████	████	████	██
Max. liczba podań Xofigo®	████	████	████	████	████	████	████	██
Uwzględnienie marży hurtowej dla Xofigo®	████	████	████	████	████	████	████	██
Min. użyteczności stanów (PFS i progresji)	████	████	████	████	████	████	████	██
Max. użyteczności stanów (PFS i progresji)	████	████	████	████	████	████	████	██
Min. redukcja użyteczności z powodu SRE	████	████	████	████	████	████	████	██
Max. redukcja użyteczności z powodu SRE	████	████	████	████	████	████	████	██
████████████████	████	████	████	████	████	████	████	██
████████████████	████	████	████	████	████	████	████	██
████████████████	████	████	████	████	████	████	████	██
Horyzont pośredni (5 lat)	████	████	████	████	████	████	████	██



#### 1.6.2.1.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Poniżej przedstawiono – w formie tabelarycznej i graficznej – wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Tabela 59. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs BSC (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Ra-233 [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Ra-233 [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Wariant podstawowy	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	
OS – model log-logistyczny	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	██
OS – model Weibulla	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	██
PFS – model log-logistyczny	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	██
PFS – model Weibulla	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	██
ocena progresji wg ALP	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	██
Dane przeżycia z populacji całkowitej ALSYMPCA	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	██
Min. liczba podań Xofigo®	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	██
Max. liczba podań Xofigo®	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	██
Uwzględnienie marży hurtowej dla Xofigo®	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	██
Min. użyteczności stanów (PFS i progresji)	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	██
Max. użyteczności stanów (PFS i progresji)	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	██
Min. redukcja użyteczności z powodu SRE	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	██
Max. redukcja użyteczności z powodu SRE	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	██
████████████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	██
████████████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	██
████████████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	██
Horyzont pośredni (5 lat)	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	██



### 1.6.2.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

#### 1.6.2.2.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii Ra-223;
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii Ra-223;
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii Ra-223 oraz zmiany ICUR względem analizy podstawowej;
- ceny zbytu netto produktu Xofigo®, przy której ICUR osiąga wartość progową (111 381 zł/QALY).

Wyniki zobrazowano także graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.

Tabela 60. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności: dichlorek radu-223 vs BSC (PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Ra-233 [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Ra-233 [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Xofigo® [zł] *
Wariant podstawowy									
OS – model log-logistyczny									
OS – model Weibulla									
PFS – model log-logistyczny									
PFS – model Weibulla									
ocena progresji wg ALP									
Dane przeżycia z populacji całkowitej ALSYMPCA									
Min. liczba podań Xofigo®									
Max. liczba podań Xofigo®									
Uwzględnienie marży hurtowej dla Xofigo®									
Min. użyteczności stanów (PFS i progresji)									
Max. użyteczności stanów (PFS i progresji)									
Min. redukcja użyteczności z powodu SRE									
Max. redukcja użyteczności z powodu SRE									
Horyzont pośredni (5 lat)									

\* Cena zbytu netto za opakowanie Xofigo®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progowej efektywności (111 381 zł/QALY)





#### 1.6.2.2.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Poniżej przedstawiono – w formie tabelarycznej i graficznej – wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Tabela 61. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności: dichlorek radu-223 vs BSC (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Ra-233 [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Ra-233 [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Xofigo® [zł] *
Wariant podstawowy									
OS – model log-logistyczny									
OS – model Weibulla									
PFS – model log-logistyczny									
PFS – model Weibulla									
ocena progresji wg ALP									
Dane przeżycia z populacji całkowitej ALSYMPCA									
Min. liczba podań Xofigo®									
Max. liczba podań Xofigo®									
Uwzględnienie marży hurtowej dla Xofigo®									
Min. użyteczności stanów (PFS i progresji)									
Max. użyteczności stanów (PFS i progresji)									
Min. redukcja użyteczności z powodu SRE									
Max. redukcja użyteczności z powodu SRE									
Horyzont pośredni (5 lat)									

\* Cena zbytu netto za opakowanie Xofigo®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości proggu kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)



### 1.6.3. Wyniki analizy wrażliwości dla CMA (dichlorek radu-223 vs Abirateron + prednizon)

#### 1.6.3.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

##### 1.6.3.1.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii Ra-223;
- bezwzględnej zmiany kosztów inkrementalnych względem analizy podstawowej.

Wyniki zobrazowano także graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając uszeregowane malejąco oszczędności kosztów w poszczególnych wariantach analizy.

Tabela 62. Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów: dichlorek radu-223 vs AA+P (PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Ra-223 [zł]	Koszty – AA+P [zł]	Różnica kosztów [zł]	Zmiana kosztów inkrementalnych [zł]
Wariant podstawowy	████	████	████	
Min. liczba podań Xofigo®	████	████	████	████
Max. liczba podań Xofigo®	████	████	████	████
Min. długość leczenia abirateronem	████	████	████	████
Max. długość leczenia abirateronem	████	████	████	████
Podanie abirateronu w trybie hospitalizacji jednodniowej	████	████	████	████
Jednakowe koszty AEs i SRE w obu grupach	████	████	████	████
Uwzględnienie marży hurtowej dla Xofigo®	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████
Horyzont pośredni (5 lat)	████	████	████	████



#### 1.6.3.1.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Poniżej przedstawiono – w formie tabelarycznej i graficznej – wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Tabela 63. Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów: dichlorek radu-223 vs AA+P (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Ra-233 [zł]	Koszty – AA+P [zł]	Różnica kosztów [zł]	Zmiana kosztów inkrementalnych [zł]
Wariant podstawowy	████	████	████	
Min. liczba podań Xofigo®	████	████	████	████
Max. liczba podań Xofigo®	████	████	████	████
Min. długość leczenia abirateronem	████	████	████	████
Max. długość leczenia abirateronem	████	████	████	████
Podanie abirateronu w trybie hospitalizacji jednodniowej	████	████	████	████
Jednakowe koszty AEs i SRE w obu grupach	████	████	████	████
Uwzględnienie marży hurtowej dla Xofigo®	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████
Horyzont pośredni (5 lat)	████	████	████	████





### *1.6.3.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka*

#### 1.6.3.2.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii Ra-223;
- bezwzględnej zmiany kosztów inkrementalnych względem analizy podstawowej;
- ceny zbytu netto produktu Xofigo®, przy której różnica kosztów porównywanych strategii leczenia osiąga wartość 0.

Wyniki zobrazowano także graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając uszeregowane malejąco oszczędności kosztów w poszczególnych wariantach analizy.

Tabela 64. Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów: dichlorek radu-223 vs AA+P (PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Ra-233 [zł]	Koszty – AA+P [zł]	Różnica kosztów [zł]	Zmiana kosztów inkrementalnych [zł]	Cena progowa Xofigo® [zł] *
Wariant podstawowy	██████	██████	██████		██████
Min. liczba podań Xofigo®	██████	██████	██████	██████	██████
Max. liczba podań Xofigo®	██████	██████	██████	██████	██████
Min. długość leczenia abirateronem	██████	██████	██████	██████	██████
Max. długość leczenia abirateronem	██████	██████	██████	██████	██████
Podanie abirateronu w trybie hospitalizacji jednodniowej	██████	██████	██████	██████	██████
Jednakowe koszty AEs i SRE w obu grupach	██████	██████	██████	██	██████
Uwzględnienie marży hurtowej dla Xofigo®	██████	██████	██████	██████	██████
Brak dyskontowania	██████	██████	██████	██	██████
Horyzont pośredni (5 lat)	██████	██████	██████	██	██████

\* Cena zbytu netto za opakowanie Xofigo®, przy której różnica kosztów między porównywanymi strategiami jest równa zero



#### 1.6.3.2.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Poniżej przedstawiono – w formie tabelarycznej i graficznej – wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Tabela 65. Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów: dichlorek radu-223 vs AA+P (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Ra-233 [zł]	Koszty – AA+P [zł]	Różnica kosztów [zł]	Zmiana kosztów inkrementalnych [zł]	Cena progowa Xofigo® [zł] *
Wariant podstawowy	██████	██████	██████		██████
Min. liczba podań Xofigo®	██████	██████	██████	██████	██████
Max. liczba podań Xofigo®	██████	██████	██████	██████	██████
Min. długość leczenia abirateronem	██████	██████	██████	██████	██████
Max. długość leczenia abirateronem	██████	██████	██████	██████	██████
Podanie abirateronu w trybie hospitalizacji jednodniowej	██████	██████	██████	██████	██████
Jednakowe koszty AEs i SRE w obu grupach	██████	██████	██████	██████	██████
Uwzględnienie marży hurtowej dla Xofigo®	██████	██████	██████	██████	██████
Brak dyskontowania	██████	██████	██████	██████	██████
Horyzont pośredni (5 lat)	██████	██████	██████	██████	██████

\* Cena zbytu netto za opakowanie Xofigo®, przy której różnica kosztów między porównywanymi strategiami jest równa zero



## 1.7. Analiza kosztów-efektywności dla uzyskanych dat życia (LYG)

### 1.7.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

#### 1.7.1.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Wyniki analizy kosztów-efektywności dichlorku radu-223 względem leczenia wyłącznie objawowego, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Wyniki analizy kosztów-efektywności: dichlorek radu-223 vs BSC (analiza podstawowa; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [LY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
Dichlorek radu-223	██████	██████	██████	██████	██████
BSC	██████	██████			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w przypadku dodania Xofigo® do standardowego leczenia objawowego CRPC wynosi ██████ z perspektywy płatnika publicznego.

#### 1.7.1.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy kosztów-efektywności dichlorku radu-223 względem leczenia wyłącznie objawowego, z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy i z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 67. Wyniki analizy kosztów-efektywności: dichlorek radu-223 vs BSC (analiza podstawowa; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [LY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
Dichlorek radu-223	██████	██████	██████	██████	██████
BSC	██████	██████			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w przypadku dodania Xofigo® do standardowego leczenia objawowego CRPC wynosi ██████ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.



## 1.7.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

### 1.7.2.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności dichloru radu-223 względem leczenia wyłącznie objawowego, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i bez uwzględnienia RSS.

Tabela 68. Wyniki analizy kosztów-efektywności: dichlorek radu-223 vs BSC (analiza podstawowa; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [LY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
Dichlorek radu-223	██████	██████	██████	██████	██████
BSC	██████	██████			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w przypadku dodania Xofigo® do standardowego leczenia objawowego CRPC wynosi ████████ z perspektywy płatnika publicznego.

### 1.7.2.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy kosztów-efektywności dichloru radu-223 względem leczenia wyłącznie objawowego, z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy i bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 69. Wyniki analizy kosztów-efektywności: dichlorek radu-223 vs BSC (analiza podstawowa; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [LY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
Dichlorek radu-223	██████	██████	██████	██████	██████
BSC	██████	██████			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w przypadku dodania Xofigo® do standardowego leczenia objawowego CRPC wynosi ████████ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

## 1.8. Dyskusja

Analizę przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Xofigo® w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (CRPC), z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, w ramach programu lekowego finansowanego z budżetu płatnika publicznego w warunkach polskich.

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Xofigo® wykonano w oparciu o model Markowa poprzez adaptację globalnego modelu kosztów-użyteczności do warunków polskich. W modelu zdefiniowano standardowe stany zdrowotne opisujące progresję zaawansowanych nowotworów (okres wolny od progresji choroby - PFS, okres po progresji choroby – PPS, zgon), przy czym stany PFS i PPS podzielono dodatkowo ze względu na obecność zdarzeń kosztnych (brak SRE / po wystąpieniu pierwszego SRE). Z uwagi na wielowymiarowość oceny progresji zaawansowanego RGK, w modelu uwzględniono opcjonalnie dwie alternatywne definicje progresji biochemicznej dla konstrukcji stanów zdrowotnych modelu (progresja PSA lub ALP). W analizie podstawowej wykorzystano standardową definicję progresji wg stężenia PSA, występującą jako kryterium kwalifikacji oraz zakończenia terapii zarówno w programie lekowym z udziałem abirateronu jak i w projekcie programu lekowego dla produktu Xofigo®. Struktura użytego modelu ekonomicznego jest wystarczająco prosta lecz jednocześnie odzwierciedla wszystkie najistotniejsze zdarzenia i stany zdrowotne występujące w przebiegu modelowanej choroby.

Mocną stroną analizy ekonomicznej jest wykorzystanie dużego, randomizowanego badania rejestracyjnego III fazy *ALSYMPCA* jako źródła oszacowań najważniejszych parametrów modelu – krzywych przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) i czasu do wystąpienia zdarzenia kosztnego (TSRE), liczby podań produktu Xofigo®, częstości działań niepożądanych oraz użyteczności w stanach PFS i po progresji choroby. Badanie *ALSYMPCA* charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, a możliwość odniesienia wyników do populacji polskiej jest wzmocniona udziałem w badaniu ośrodków polskich. Najlepsze postępowanie objawowe dopuszczone w obu ramionach badania *ALSYMPCA* odpowiada w znacznej mierze polskiej praktyce klinicznej, w związku z czym grupę kontrolną badania (placebo) można uznać za reprezentatywną dla strategii BSC w warunkach polskich.

Dopasowanie krzywych przeżycia (OS i PFS, TSRE) do danych z badania *ALSYMPCA* przeprowadzono w oparciu o indywidualne dane poszczególnych pacjentów (IPD), co stanowi złoty standard modelowania przeżycia (*NICE DSU TSD14*). Testowano najczęściej wykorzystywane w analizach przeżycia modele parametryczne: Weibulla, wykładniczy, Gompertza, log-logistyczny i logarytmiczno-normalny,

a wyboru podstawowych modeli dokonano m. in. w oparciu o formalne, statystyczne kryterium jakości dopasowania (AIC).

Analizę przeprowadzono w dwóch oddzielnych populacjach chorych z CRPC – pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu oraz chorych po niepowodzeniu wcześniej chemioterapii opartej na docetakselu. Zastosowany podział był uzasadniony dostępnością innych technologii opcjonalnych w wydzielonych podgrupach. W szczególności, u pacjentów z opornym na kastrację RGK leczonych wcześniej docetaksem, nowym standardem postępowania jest zastosowanie abirateronu w skojarzeniu z doustnym glikokortykosteroidem, refundowanego od stycznia 2014 r. w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Z kolei w populacji chorych z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu nie istnieją obecnie alternatywne, refundowane metody aktywnego leczenia, a standardowa praktyka polega na zastosowaniu najlepszego leczenia objawowego, w skład którego wchodzi m.in. paliatywna radioterapia, farmakoterapia przeciwbólowa, hormonalna i leczenie powikłań kostnych.

W analizie podstawowej kosztów-użyteczności dichloru radu-223 względem leczenia wyłącznie objawowego (BSC), koszt uzyskania dodatkowego QALY z perspektywy płatnika wynosi około [REDACTED] [REDACTED] bez uwzględnienia RSS. Wartości te przekraczają przyjęty próg kosztowej efektywności technologii medycznych w Polsce, co jest zrozumiałe biorąc pod uwagę paliatywny charakter leczenia CRPC z objawowymi przerzutami do kości oraz generalnie wysokie wartości ICER/ICUR uzyskiwane dla nowoczesnych terapii onkologicznych.

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność uzyskanych wyników – w każdym z rozważanych wariantów terapia z udziałem Xofigo® pozostawała bardziej kosztowna i bardziej skuteczna od zastosowanie wyłącznie leczenia objawowego, a podstawowa wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności zmieniała się – poza jednym wariantem – w wąskim zakresie  $\pm 25\%$ . Wartość ICUR wyższą o ok. 50% od podstawowej uzyskano jedynie przy założeniu krzywych Weibulla dla przeżycia całkowitego. O ile krzywe Weibulla są często standardowym wyborem w modelowaniu przeżycia w populacjach onkologicznych, w niniejszej analizie jakość dopasowania modelu Weibulla do danych empirycznych z badania *ALSYMPCA*, oceniana formalnym kryterium statystycznym AIC, była znacząco gorsza w porównaniu z modelami AFT – log-normalnym i log-logistycznym. W związku z powyższym wyniki uzyskane dla modelu Weibulla należy traktować jako skrajnie konserwatywne i mało realistyczne.

Wybór modelu przeżycia wolnego od progresji nie miał znaczącego wpływu na wyniki analizy (wzrost o 1%). Z kolei założenie alternatywnej definicji progresji biochemicznej (progresja ALP) prowadziło do spadku ICUR o 5%, niezależnie od rozważanej perspektywy i uwzględnienia RSS. Wykorzystanie w modelowaniu przeżycia danych z populacji ITT (zamiast – jak w wariancie podstawowym – wyników dla podgrupy pacjentów nieleczonych uprzednio DOX) nie zmieniało wnioskowania z analizy – ICUR zmieniał się jedynie o 4% względem wartości podstawowej. Założenie pośredniego horyzontu czasowego (5 lat) powodowało umiarkowane zwiększenie kosztu dodatkowego QALY (o 12%). W wariantach skrajnych użyteczności stanów choroby stabilnej i progresji, ICUR zmieniał się w zakresie od [REDACTED]. Wpływ założenia minimalnych i maksymalnych redukcji użyteczności z powodu SRE był niewielki.

Ocenę ekonomiczną dichloru radu-223 w porównaniu z abirateronem, innym lekiem nowej generacji refundowanym w ramach programu lekowego u pacjentów z CRPC po niepowodzeniu uprzedniej terapii docetaksemem, przeprowadzono w ramach minimalizacji kosztów. Wybór techniki analitycznej oparto na dowodach z porównania pośredniego, wskazujących na brak różnic w efektywności klinicznej terapii Ra-223 i AA-P (*Xofigo AK 2014*). W celu uwzględnienia zarówno kosztów i konsekwencji zdrowotnych, analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z wykorzystaniem modelu Markowa użytego do oceny kosztów-użyteczności Xofigo® względem BSC. Wskutek założenia identycznych krzywych przeżycia w obu ramionach leczenia, uzyskane wyniki zdrowotne strategii Ra-223 i AA+P były identyczne w zakresie lat życia oraz lat życia wolnych od progresji, wystąpiły natomiast minimalne różnice (rzędu [REDACTED] na korzyść Ra-223) w latach życia skorygowanych o jakość. Różnica ta była wyłącznie konsekwencją założenia różnych częstości działań niepożądanych (co wpływało w minimalnym stopniu na oszacowania użyteczności) oraz różnego udziału poszczególnych rodzajów zdarzeń kosztnych w obu ramionach. Prawdopodobieństwo wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia kosztnego było identyczne w obu grupach wskutek zastosowania tych samych krzywych czasu do wystąpienia SRE, jednak w ramieniu abirateronu większa proporcja zdarzeń kosztnych przypadała na epizody o wyższym koszcie i wpływie na jakość życia, przez co uśrednione koszty leczenia i utrata użyteczności związana ze SRE były nieco wyższe dla strategii AA+P. W ramach analizy wrażliwości rozważono wariant z założeniem jednakowej częstości działań niepożądanych i jednakowej struktury SRE w obu grupach, jednak nie wpływał on w istotny sposób na koszty inkrementalne (zmniejszenie oszczędności o [REDACTED], przy oszczędnościach w analizie podstawowej wynoszących [REDACTED]). Wyniki analizy minimalizacji kosztów były najbardziej wrażliwe na założenie czasu leczenia abirateronem. Trudność w oszacowaniu średniego czasu leczenia AA+P wynika co najmniej z dwóch kwestii. Po pierwsze, w badaniach klinicznych podawane są zazwyczaj wyłącznie wartości median długości leczenia, podczas gdy na potrzeby oszacowań kosztów bardziej właściwą miarę stanowi wartość średnia.

Biorąc pod uwagę, że rozkład czasu leczenia charakteryzuje się często prawostronną asymetrią w przypadkach braku ograniczeń odnośnie maksymalnej długości leczenia, założenie czasu leczenia AA+P w modelu równego medianie należy uznać za założenie konserwatywne (w przypadkach prawostronnej skośności, mediana jest zazwyczaj niższa od wartości średniej). Inne potencjalne ograniczenie danych dotyczących ekspozycji na leczenie z badania RCT jest związane z możliwą rozbieżnością kryteriów kontynuacji leczenia w badaniu klinicznym i w warunkach rzeczywistej praktyki. W niniejszym przypadku zastrzeżenie to wydaje się jednak mało istotne – kryteria zakończenia leczenia abirateronem w obowiązującym programie lekowym są bardzo zbliżone do zastosowanych w rejestracyjnym badaniu *COU-AA-301* i w obu przypadkach opierają się na wielowymiarowej ocenie progresji biochemicznej, radiologicznej i klinicznej. W analizie podstawowej, czas leczenia AA+P przyjęto na podstawie ekspozycji na leczenie w podgrupie pacjentów badania *COU-AA-301* bez stwierdzonych przerzutów trzewnych. Populacja ta została uznana za najbardziej zbliżoną do populacji docelowej analizy i stanowiła także podstawę porównania pośredniego skuteczności Ra-223 i AA+P (*Xofigo AK 2014*). Podsumowując, analiza wrażliwości dla minimalizacji kosztów obu terapii nie wpływała na podstawowe wnioski z analizy – w każdym przypadku uzyskiwało znaczące oszczędności kosztów w ramieniu Xofigo®. Należy mieć przy tym na uwadze, że wykorzystane w analizie urzędowe ceny abirateronu nie uwzględniają ewentualnych instrumentów podziału ryzyka dla produktu Zytiga®.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych (Rozdział 1.4), nie zidentyfikowano jednak żadnej publikowanej analizy dla leku Xofigo®.

## 1.9. Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy podsumowano w poniższych punktach.

- Jakość danych dotyczących czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego była niska – proporcja pacjentów z cenzorowaną obserwacją wynosiła 67% w ramieniu Ra-223 i 62% w grupie placebo, co znacząco zmniejszało precyzję oszacowań TSRE. Wysoki odsetek obserwacji uciętych mógł wynikać z harmonogramu obserwacji w badaniu: ocena występowania zdarzeń kostnych była przeprowadzana co 2 miesiące w pierwszych 6 miesiącach, a następnie co 4 miesiące.
- Z uwagi na brak badań RCT bezpośrednio porównujących dichlorek radu-223 z terapią abirateronem w skojarzeniu z prednizonem, ocena ekonomiczna produktu Xofigo® względem strategii AA+P opiera się na wynikach porównania pośredniego, charakteryzującego się większym stopniem niepewności niż dowody kliniczne z randomizowanych badań typu *head-to-head*, zwłaszcza w przypadku heterogeniczności populacji poszczególnych badań.
- Publikowane dane dotyczące użyteczności opornego na kastrację RGK były niskiej jakości; poza niepublikowaną analizą EQ-5D w ramach badania *ALSYMPCA* nie odnaleziono wiarygodnych oszacowań użyteczności w populacji odpowiadającej populacji docelowej analizy ekonomicznej.
- Nie odnaleziono publikowanych analiz ekonomicznych dla dichlorku radu-223 we wskazaniu leczenia CRPC, w związku z czym nie było możliwe porównanie uzyskanych wyników z innymi badaniami.

### 1.10. Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Xofigo® (dichlorek radu-223) po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu u chorych z CRPC bez przerzutów trzewnych i z objawowymi przerzutami do kości stanowi równie skuteczną i mniej kosztowną alternatywę względem schematu abirateron + prednizon, aktualnie refundowanego ze środków budżetowym w ramach programu lekowego, a oszczędności przypadające na jednego chorego leczonego Xofigo® zamiast AA+P oszacowano na [REDACTED]

W populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu, dodanie produktu Xofigo® do najlepszego postępowania objawowego (BSC) wiąże się z dodatkowym kosztem rzędu [REDACTED] oraz zyskiem zdrowotnym netto w wysokości [REDACTED].

Koszt uzyskania dodatkowego QALY, wynikający z zastosowania dichlorku radu-223 zamiast leczenia wyłącznie objawowego, wynosi 3 [REDACTED].

Finansowanie dichlorku radu-223 w ramach wnioskowanego programu lekowego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych. Wprowadzenie programu z zastosowaniem produktu Xofigo® wpłynie na wydłużenie przeżycia – zarówno całkowitego jak i skorygowanego o jakość – chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

## 2. Piśmiennictwo

- Algeta ASA Protocol: BC1-06** Clinical Study Protocol. Study BC1-06. EudraCT number 2007-006195-11. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Bahl 2013a** Bahl A, Masson S, Malik Z, Birtle A, Sundar S, Jones R, James N, Mason M, Bottomley D, Lydon A, Chowdhury S, Wylie J, De Bono J. Cabazitaxel for metastatic castration resistant prostate cancer (MCRPC): Final quality of life (QOL) results with safety data from the united kingdom (UK) early access programme (EAP) (NCT01254279). *J Urol* 2013; 189(4):e294.
- Bahl 2013b** Bahl A, Masson S, Malik ZI, Birtle AJ, Sundar S, Jones RJ, James ND, Mason MD, Bottomley D, Lydon A, Chowdhury S, Wylie J, De Bono JS. Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Final quality-of-life (QOL) results with safety data from the United Kingdom (UK) Early Access Programme (EAP) (NCT01254279). *J Clin Oncol* 2013; 31(6).
- Bayoumi 2000** Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J. Natl Cancer Inst.*92(21), 1731–1739 (2000).
- Bennet 1997** Bennet CL, Chapman G, Elstein AS, Knight SJ, Nadler RB, Sharifi R, Kuzel T. A comparison of perspectives on prostate cancer: Analysis of utility assessments of patients and physicians. *EUR UROL* 1997; 32(SUPPL. 3):86-88.
- Bennett 1996** Bennett CL, Matchar D, McCrory D, McLeod DG, Crawford ED, Hillner BE. Cost-effective models for flutamide for prostate carcinoma patients: are they helpful to policy makers? *Cancer* 1996 ; 77: 1854 – 61
- Botteman 2011** Botteman MF, Meijboom M, Foley I, Stephens JM, Chen YM, Kaura S. Cost-effectiveness of zoledronic acid in the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases secondary to advanced renal cell carcinoma: application to France, Germany, and the United Kingdom. *Eur J Health Econ.* 2011 Dec;12(6):575-88.
- Bremner 2007** Bremner KE, Chong CAKY, Tomlinson G, Alibhai SMH, Krahn MD. A RAND meta-analysis of prostate cancer utilities. *Med Decis Mak* 2007; 27(3):288-298.
- Chapman 1998** Chapman GB, Elstein AS, Kuzel TM, Sharifi R, Nadler RB, Andrews A, Bennett CL. Prostate cancer patients' utilities for health states: how it looks depends on where you stand. *Med Decis Making.* 1998;18(3):278-286.
- Chapman 1999** Chapman GB, Elstein AS, Kuzel TM, Nadler RB, Sharifi R, Bennett CL. A multi-attribute model of prostate cancer patient's preferences for health states. *Qual Life Res.* 1999;8(3):171-180.
- ChPL Acidum zoledronicum medac 2012** Charakterystyka Produktu Leczniczego Acidum zoledronicum medac. Dostęp on-line: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120803123628/anx\\_123628\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120803123628/anx_123628_pl.pdf)
- ChPL Xofigo 2013** Xofigo -EMA/H/C/002653 Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 13 listopada 2013 r.  
Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human\\_med\\_001692.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human_med_001692.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- ChPL Zoladex 10,8 mg 2008** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoladex 10,8 mg. Dostęp on-line: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Zoladex\\_LA.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Zoladex_LA.pdf)
- ChPL Zytiga 2014** EMA/H/C/002321 -II/12 Zytiga 250 mg, tabletki. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 29 października 2013.



- Collins 2007** Collins R, Fenwick E, Trowman R, Perard R, Norman G, Light K, Birtle A, Palmer S, Riemsma R. A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of docetaxel in combination with prednisone or prednisolone for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Health Technol Assess* 2007; 11(2):iii-97.
- de Bono 2010** de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
- de Bono 2011 (główna publikacja do COU-AA-301)** De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI, COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995-2005.
- Diels 2012** Diels J, Spencer M, Hamberg P, Wheatley Price P, Dass RN. Mapping FACT-P to EQ-5D in a large cross-sectional study of metastatic castrate-resistant prostate cancer patients. *Value Health* 2012; 15(7):A430.
- Elkin 2004** Elkin EB, Cowen ME, Cahill D, Steffel M, Kattan MW. Preference assessment method affects decision-analytic recommendations: a prostate cancer treatment example. *Med Decis Making*. 2004 Sep-Oct;24(5):504-10.
- Fassler 2011** Fassler P, Holmstrom S, Van Engen A. Utility weights for skeletal related events in castration resistant prostate cancer. *Value Health* 2011; 14(7):A458.
- Fizazi 2012** Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN, North S, Vogelzang NJ, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman OB Jr, Sternberg CN, Li JH, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS, COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):983-992.
- Frosch 2001** Frosch D, Porzolt F, Heicappell R, Kleinschmidt K, Schatz M, Weinknecht S, Kaplan RM. Comparison of German language versions of the QWB-SA and SF-36 evaluating outcomes for patients with prostate disease. *Qual Life Res*. 2001;10(2):165-173.
- Fryback 2007** Fryback DG, Dunham NC, Palta M et al. US norms for six generic health-related quality-of-life indexes from the National Health Measurement study. *Med. Care* 45(12), 1162 –1170 (2007) .
- Goodman 2014** Goodman OB Jr, Flaig TW, Molina A, Mulders PF, Fizazi K, Suttman H, Li J, Kheoh T, de Bono JS, Scher HI. Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014; 17(1):34-39
- GUS 31/10/2013** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011.  
[http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_14807\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_14807_PLK_HTML.htm)
- Hatoum 2013** Hatoum HT, Crawford ED, Nielsen SK, Lin S-J, Marshall DC. Cost-effectiveness analysis comparing degarelix with leuprolide in hormonal therapy for patients with locally advanced prostate cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2013; 13(2):261-270.
- Hechmati 2012** Hechmati G, Arellano J, Haynes I, Gunther O, Worsfold A, Rider A. Impact of bone metastases on quality of life in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) at high risk for developing bone metastases. *Value Health* 2012; 15(7):A431.

- Hollingworth 2003** Hollingworth W , Gray DT , Martin BI , Sullivan SD , Deyo RA , Jarvik JG . Rapid magnetic resonance imaging for diagnosing cancer-related low back pain . J Gen Intern Med 2003 ; 18: 303 – 12
- James 2011** James N, Eisenberger M, Fizazi K, Heidenreich A, Joulain F, Laizet C. EQ-5d utility index in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC) with progression during or after first-line docetaxel therapy. Value Health 2011; 14(7):A457-A458.
- NFZ K/29/08/2014** Komunikat DGL z dnia 29 sierpnia 2014 r. Kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do maja 2014 r.
- Krahn 2003** Krahn M, Ritvo P, Irvine J, Tomlinson G, Bremner KE, Bezjak A, Trachtenberg J, Naglie G. Patient and community preferences for outcomes in prostate cancer: implications for clinical policy. Med Care. 2003;41(1):153-164. doi:10.1097/01.MLR.0000039881.15799.34.
- Krahn 2007** Krahn M, Bremner KE, Tomlinson G, Ritvo P, Irvine J, Naglie G. Responsiveness of disease-specific and generic utility instruments in prostate cancer patients. Qual Life Res 2007; 16(3):509-522.
- Ladoire 2010** Ladoire S1, Eymard JC, Zanetta S, Mignot G, Martin E, Kermarrec I, Mourey E, Michel F, Cormier L, Ghiringhelli F. Metronomic oral cyclophosphamide prednisolone chemotherapy is an effective treatment for metastatic hormone-refractory prostate cancer after docetaxel failure. Anticancer Res. 2010 Oct;30(10):4317-23.
- Lloyd 2006** Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer 3. Br J Cancer 2006 Sep 18;95(6):683-90.
- Logothetis 2012** Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Mainwaring PN, Sternberg CN, Efstathiou E, Gagnon DD, Rothman M, Hao Y, Liu CS, Kheoh TS, Haqq CM, Scher HI, Bono JS. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. The lancet oncology 2012; 13(12):1210-1217.
- Lu 2012** Lu L, Peters J, Roome C, Stein K. Cost-effectiveness analysis of degarelix for advanced hormone-dependent prostate cancer. BJU Int 2012; 109(8):1183-1192.
- Matza 2014** Matza L., Chung K, Van Brunt K., Brazier J.E., Braun A., Currie B, et al. Health state utilities for skeletal-related events secondary to bone metastases. ur J Health Econ (2014) 15:7–18
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 22/08/2014** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.
- Nafees 2008** Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes 2008;6:84
- NFZ 59/2014** Zarządzenie Nr 59/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 września 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- NFZ 23/2014** Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.

- NFZ 57/2014** Zarządzenie Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- NFZ 73/2013** Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
- NFZ 82/2013** Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenie a warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- NFZ 89/2013** Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- NICE DSU TSD14** Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011. Available from <http://www.nicedsu.org.uk>
- Parker 2013 (główna publikacja ALSYMP-CA)** Parker C, Nilsson D, Heinrich S, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzen L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland OS, Sartor O. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *New Engl J Med* 2013; 369(3):213-223.
- Penson 2005** Penson DF, Ramsey S, Veenstra D, Clarke L, Gandhi S, Hirsch M. The cost-effectiveness of combined androgen blockade with bicalutamide and luteinizing hormone releasing hormone agonist in men with metastatic prostate cancer. *J Urol* 2005; 174(2):547-552.
- PPL Xofigo 2014** Projekt Programu Lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację” z dnia 23.03.2014 r. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę.
- PUO 2013** Borówka A, Fijuth J, Potemski P. Rak gruczołu krokowego. W: „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” 2013.
- Reed 2004** Reed SD, Radeva JI, Glendenning GA, Saad F, Schulman KA. Cost-effectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with prostate cancer. *J Urol*. 2004;171(4):1537-1542.
- Rosendahl 1999** Rosendahl I, Kiebert GM, Curran D, Cole BF, Weeks JC, Denis LJ, Hall RR. Quality-adjusted survival (Q-TWiST) analysis of EORTC trial 30853: Comparing goserelin acetate and flutamide with bilateral orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer. *Prostate* 1999; 38(2):100-109.
- Sandblom 2004** Sandblom G, Carlsson P, Sennfält K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer*. 2004;90(6):1163-1168.
- Sartor 2014** Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Shan M, Bruland OS, Parker C. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jun;15(7):738-46.
- Schrader 2014** Schrader AJ1, Boegemann M, Ohlmann CH, Schnoeller TJ, Krabbe LM, Hajili T, Jentzmik F, Stoeckle M, Schrader M, Herrmann E, Cronauer MV. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):30-6..

- Sennfalt 2004** Sennfalt K, Carlsson P, Sandblom G, Varenhorst E. The estimated economic value of the welfare loss due to prostate cancer pain in a defined population. *Acta Oncol.* 2004;43(3):290-296.
- Skaltsa 2014** Skaltsa K, Longworth L, Ivanescu C, Phung D, Holmstrom S. Mapping the FACT-P to the Preference-Based EQ-5D Questionnaire in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Value Health.* 2014;17(2):238-244.
- Spencer 2011** Spencer M, Diels J. Mapping fact-p to country specific patient health status measured by EQ-5D in metastatic castrate resistant prostate cancer patients. *Value Health* 2011; 14(7):A242.
- Stevenson 2011** Stevenson M, Lloyd Jones M, Kearns B, Littlewood C, Wong R. Cabazitaxel for the second-line treatment of hormone refractory, metastatic prostate cancer: A Single Technology Appraisal. SCHARR, The University of Sheffield, 2011.  
<http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2557.pdf>
- Stewart 2005** Stewart ST, Lenert L, Bhatnagar V, Kaplan RM. Utilities for prostate cancer health states in men aged 60 and older. *Med Care.* 2005;43(4):347-355.
- Stopeck 2012** Stopeck A, Rader M, Henry D, Danese M, Halperin M, Cong Z, Qian Y, Dansey R, Chung K. Cost-effectiveness of denosumab vs zoledronic acid for prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States. *J Med Econ.* 2012;15(4):712-723.
- Sullivan 2007** Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M, Sleep D. Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Qual Life Res* 2007; 16(4):571-575.
- Torvinen 2013** Torvinen S, Farkkila N, Sintonen H, Saarto T, Roine RP, Taari K. Health-related quality of life in prostate cancer. *Acta Oncol* 2013; 52(6):1094-1101.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
- Volk 2004** Volk RJ, Cantor SB, Cass AR, Spann SJ, Weller SC, Krahn MD. Preferences of husbands and wives for outcomes of prostate cancer screening and treatment. *J Gen Intern Med* 2004; 19(4):339-348.
- Weinfurt 2005** Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, Schulman KA. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(4):579-584.
- Winqvist 2013** Winqvist E, Sridhar SS, Hubay S, Assi H, Berry SR, Alloul K, Levesque E, Aucoin N, Czaykowski P, Saad F. Quality of life (QoL) of patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) treated with cabazitaxel. *J Clin Oncol* 2013; 31(15).
- Wolff 2012** Wolff JM, Donatz V, Klier J, Erhardt W, Dass RN, Geiges G. Quality of life among german patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Value Health* 2012; 15(7):A431.
- Wu 2007** Wu EQ, Mulani P, Farrell MH, Sleep D. Mapping FACT-P and EORTC QLQ-C30 to patient health status measured by EQ-5D in metastatic hormone-refractory prostate cancer patients. *Value Health* 2007; 10(5):408-414.
- Xofigo AK 2014** Kaczor MP, Kowal P, Rolka M, Kaczyński Ł, Niewiara Ł, Pisarczyk K, Pawlik D, Wójcik R. Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych. Analiza kliniczna, wersja 1.0. Kraków, 2014.
- Xofigo APD 2014** Kaczor MP, Niewiara Ł, Wójcik R. Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych. Analiza problemu decyzyjnego., wersja 1.0. Kraków, 2014.

- Zampino 2006** Zampino MG, Verri E, Locatelli M, Curigliano G, Ascione G, Sbanotto A, Rocca A, Verweij F, Matei V, Scardino E, Decobelli O, Goldhirsch, Nole F. Vinorelbine-based chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer. *ANTICANCER RESEARCH* 26: 2375-2380, 2006.
- Zyczynski 2013** Zyczynski TM, Trudel GC, Chen J, Mallow PJ, Penrod JR, Rizzo JA. The impact of prostate cancer on quality of life. *Value Health* 2013; 16(3):A136.

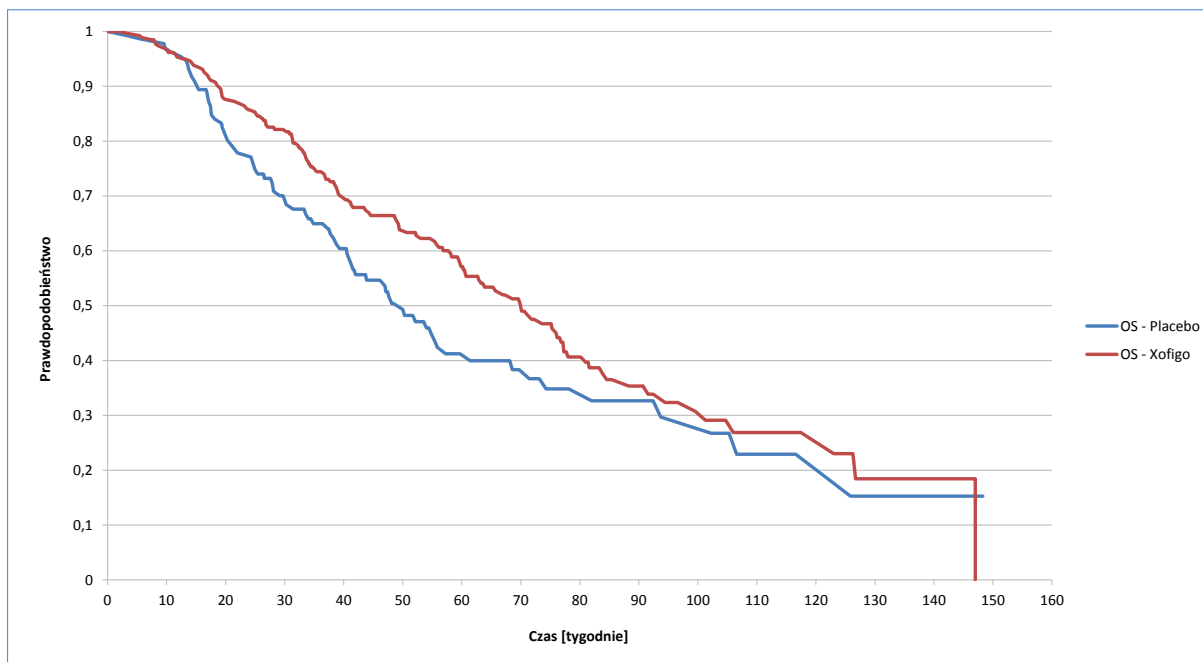
# Załączniki

Rozdział

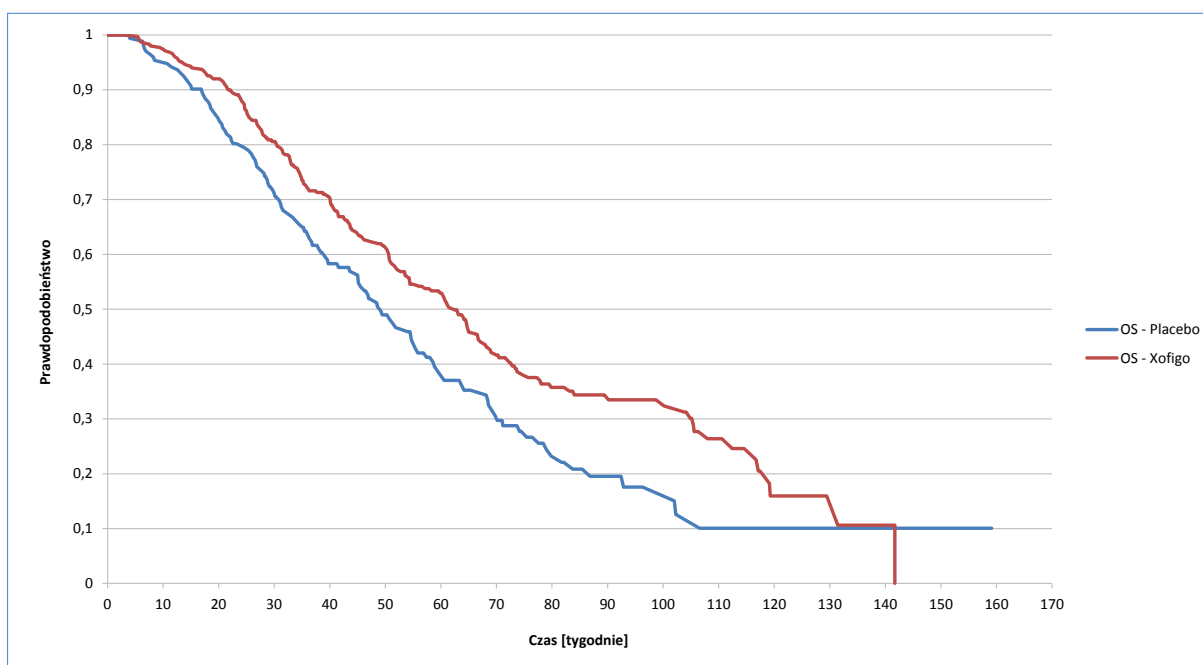
III

### 3.1. Krzywe Kaplana-Meiera dla podgrup badania ALSYMPCA ze względu na uprzednie stosowanie docetakselu

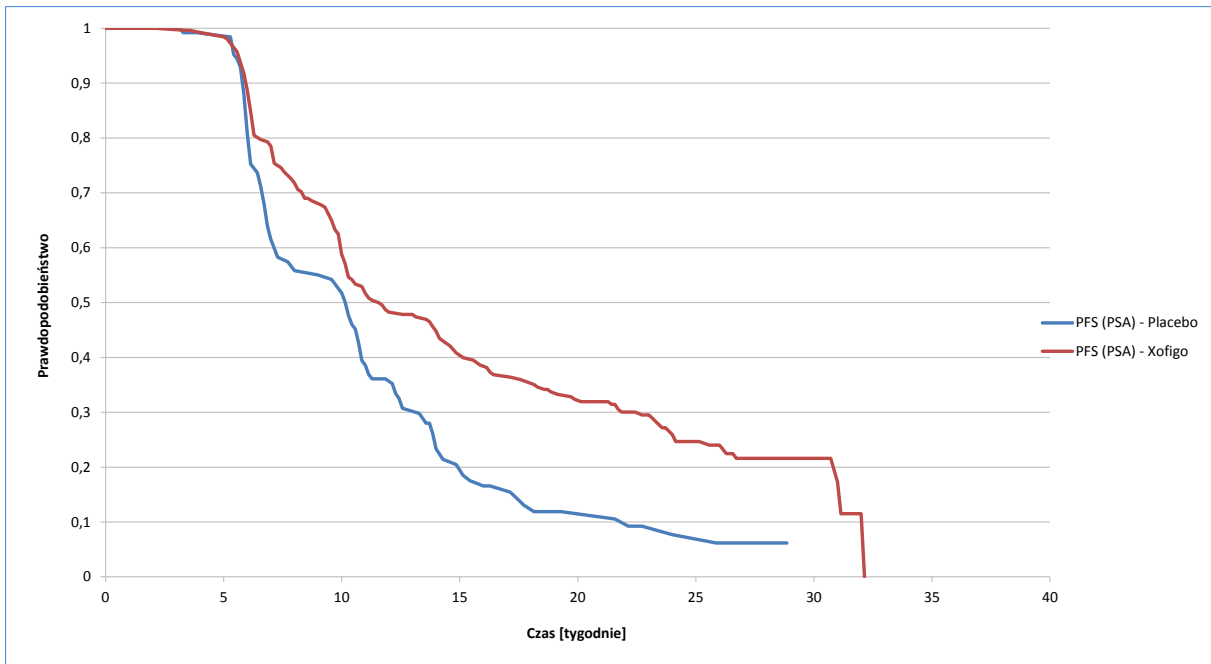
Wykres 38. Estymator Kaplana-Meiera OS – badanie ALSYMPCA; populacja pacjentów wcześniej nieleczonej DOX.



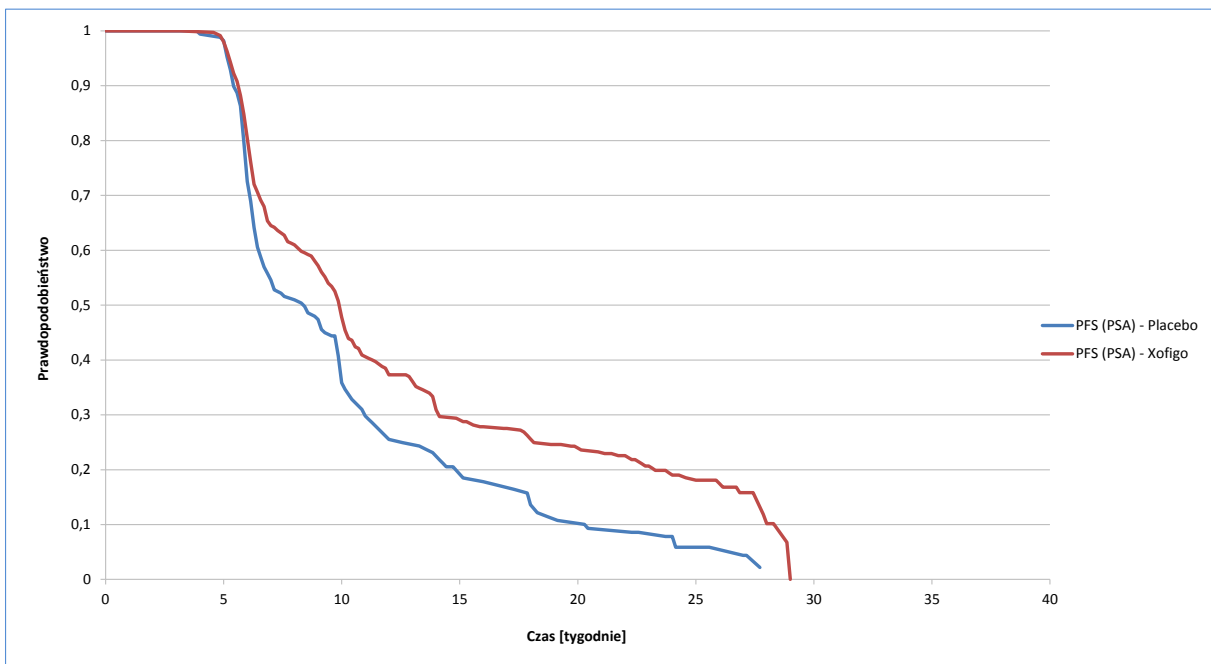
Wykres 39. Estymator Kaplana-Meiera OS – badanie ALSYMPCA; populacja pacjentów uprzednio leczonych DOX.



Wykres 40. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru PSA) – badanie ALSYMPCA; populacja pacjentów wcześniej nieleczonej DOX.

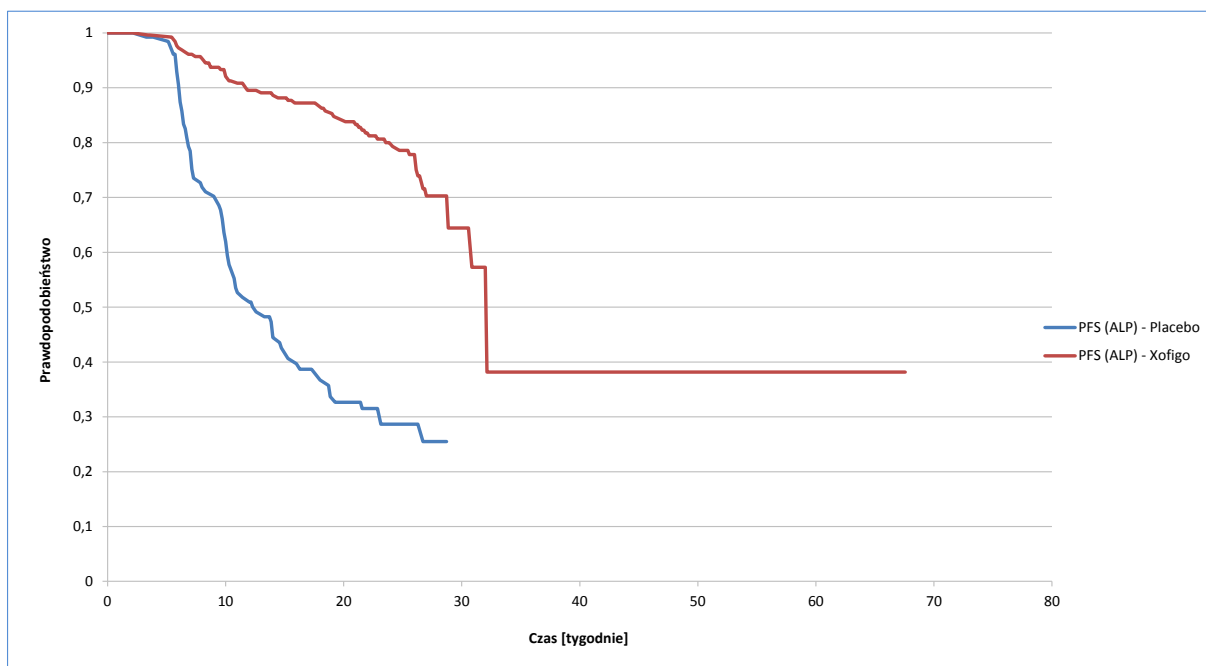


Wykres 41. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru PSA) – badanie ALSYMPCA; populacja pacjentów uprzednio leczonych DOX.

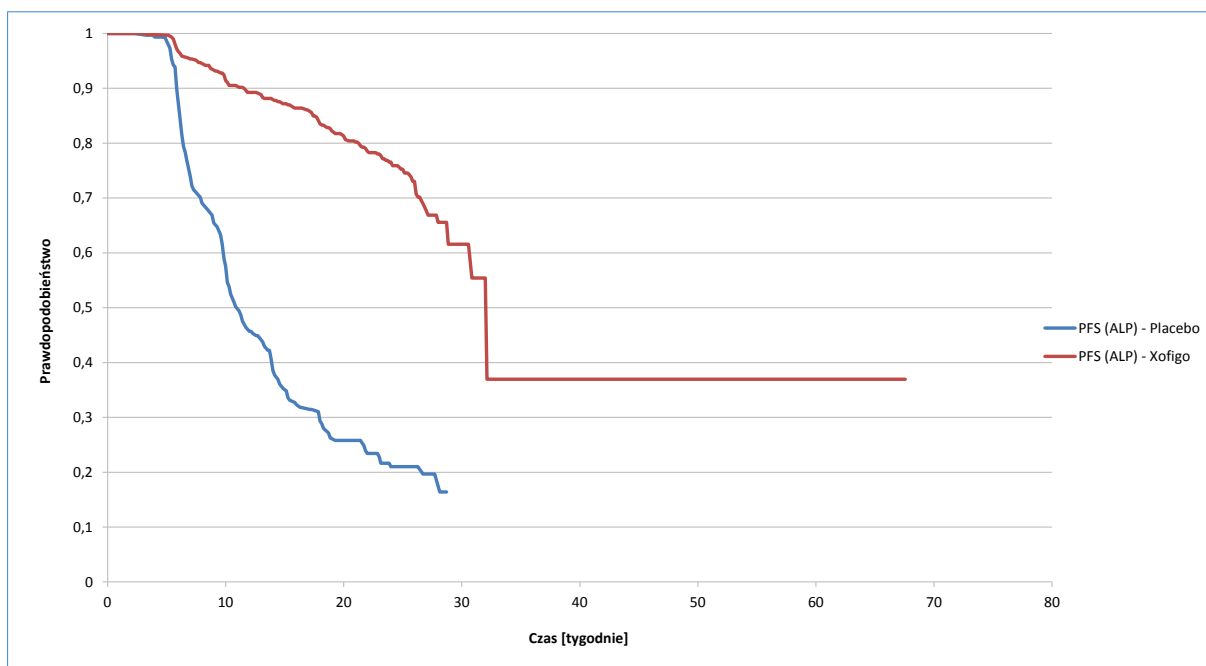




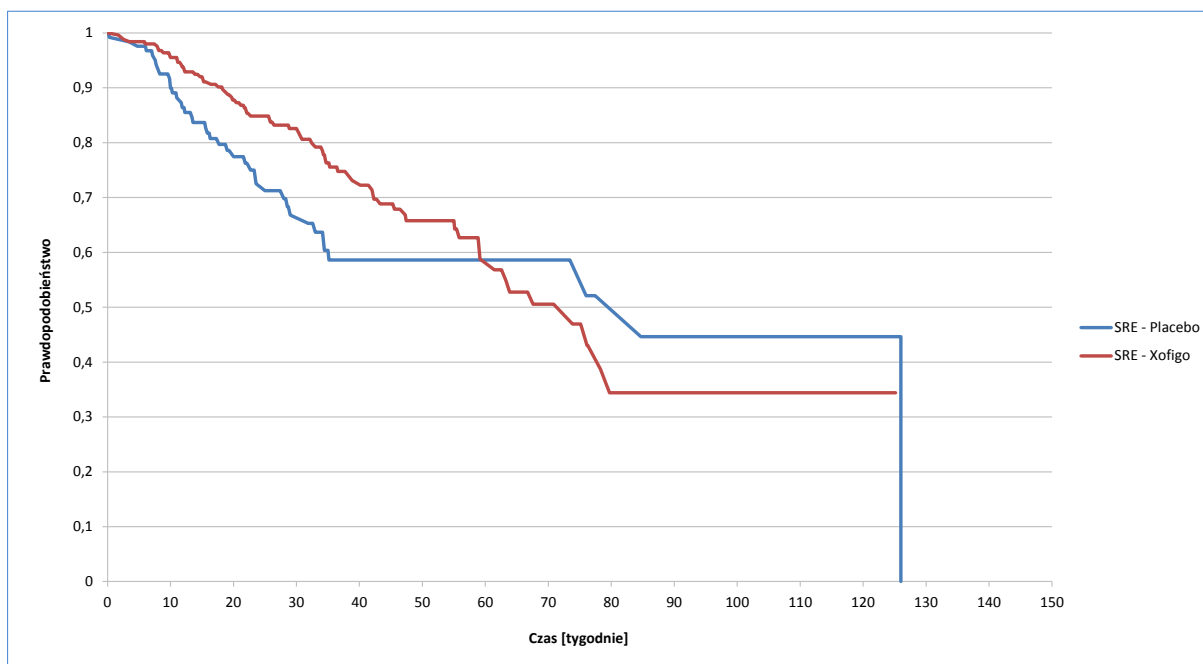
Wykres 42. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru ALP) – badanie ALSYMPCA; populacja pacjentów wcześniej nieleczonych DOX.



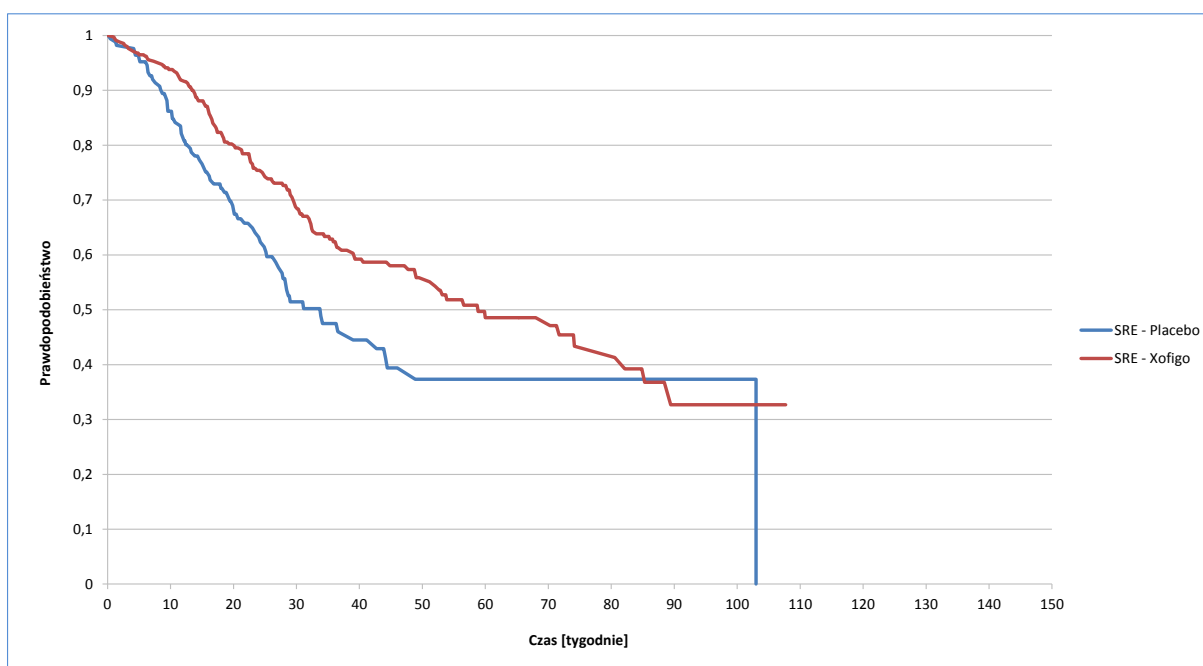
Wykres 43. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru ALP) – badanie ALSYMPCA; populacja pacjentów uprzednio leczonych DOX.



Wykres 44. Estymator Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia SRE – badanie ALSYMPCA; populacja pacjentów wcześniej nieleczonych DOX.



Wykres 45. Estymator Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia SRE – badanie ALSYMPCA; populacja pacjentów uprzednio leczonych DOX.



### 3.2. Parametry i jakość dopasowania modeli przeżycia

Tabela 70. Ocena jakości dopasowania parametrycznych modeli OS

Populacja całkowita badania ALSYMPCA					
Placebo:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-4,2785	0,0083	3,8849	3,8864	-6,0496
ln_p	0,0000	-4,5694	-0,6673	-0,1164	0,3610
AIC	718,8760	709,6600	673,7466	<b>672,0687</b>	687,5721
Ra-223:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-4,5632	0,0129	4,1448	4,1465	-6,8679
gamma	0,0000	-5,0640	-0,6729	-0,1035	0,4399
AIC	1316,9240	1272,1320	<b>1234,3710</b>	1235,3430	1240,2390
Populacja pacjentów leczonych docetakselem					
Placebo:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-4,2194	0,0108	3,8633	3,8528	-6,3108
ln_p	0,0000	-4,6025	-0,7249	-0,1610	0,4138
AIC	410,5911	401,0521	<b>381,6097</b>	382,5764	386,6058
Ra-223:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-4,5203	0,0133	4,1099	4,1122	-6,9778
gamma	0,0000	-5,0409	-0,7159	-0,1497	0,4629
AIC	766,2319	738,1416	<b>709,7477</b>	710,2937	715,9952
Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej docetakselem					
Placebo:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-4,3629	0,0047	3,9243	3,9407	-5,7175
ln_p	0,0000	-4,5214	-0,5857	-0,0509	0,2877
AIC	309,3174	309,9595	294,6996	<b>292,2146</b>	302,7697
Ra-223:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-4,6243	0,0122	4,1975	4,1998	-6,7110
gamma	0,0000	-5,0968	-0,6132	-0,0397	0,4060

AIC 551,8231 536,9934 **526,7441** 527,0035 526,9664

Tabela 71. Ocena jakości dopasowania parametrycznych modeli PFS (wg PSA)

<u>Populacja całkowita badania ALSYMPCA</u>					
Placebo:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-2,4743	0,0722	2,2163	2,2618	-4,7293
ln_p	0,0000	-3,0549	-1,1957	-0,6662	0,6279
AIC	689,9034	633,3773	474,4919	<b>467,3951</b>	555,109
Ra-223:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-2,830840	0,035773	2,456578	2,507410	-4,412034
gamma	0,000000	-3,176350	-0,887356	-0,389573	0,446829
AIC	1488,682	1458,124	1257,941	<b>1232,528</b>	1369,992
<u>Populacja pacjentów leczonych docetaksem</u>					
Placebo:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-2,426328	0,0705544	2,172535	2,227027	-4,579654
ln_p	0	-2,99074	-1,201838	-0,6645317	0,6079664
AIC	396,9929	366,5304	272,3727	<b>268,9351</b>	322,4819
Ra-223:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-2,724231	0,0381479	2,366082	2,42455	-4,323242
gamma	0	-3,075093	-0,9417049	-0,434595	0,4579433
AIC	860,9683	842,0714	708,0878	<b>695,7897</b>	785,4444
<u>Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej docetaksem</u>					
Placebo:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-2,538869	0,0744794	2,274075	2,308615	-4,946973
ln_p	0	-3,142294	-1,201133	-0,6747709	0,6571109
AIC	294,1017	269,9708	203,5014	<b>200,6525</b>	235,4554
Ra-223:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-2,973482	0,0362821	2,584396	2,623636	-4,610428
gamma	0	-3,346337	-0,838791	-0,3480766	0,45108
AIC	622,6484	610,4163	540,3563	<b>528,4178</b>	577,0172

Tabela 72. Ocena jakości dopasowania parametrycznych modeli PFS (wg ALP)

<u>Populacja całkowita badania ALSYMPCA</u>					
Placebo:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-2,8839	0,0454	2,4970	2,5385	-4,7242
ln_p	0,0000	-3,3042	-0,9357	-0,4314	0,5105
AIC	697,32	677,90	576,94	<b>566,31</b>	629,30
Ra-223:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-4,428199	0,0519988	3,722115	3,806748	-6,809534
gamma	0	-5,11916	-0,650898	-0,0115959	0,5663773
AIC	834,77	805,04	788,23	<b>783,44</b>	788,97
<u>Populacja pacjentów leczonych docetaksem</u>					
Placebo:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-2,8839	0,0454	2,4970	2,5385	-4,7242
ln_p	0,0000	-3,3042	-0,9357	-0,4314	0,5105
AIC	697,3192	677,902	576,9366	<b>566,31</b>	629,3002
Ra-223:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-4,356813	0,0697946	3,652945	3,727676	-6,861794
gamma	0	-5,259384	-0,6727923	-0,0419779	0,593943
AIC	492,4046	471,0135	463,5917	<b>460,3152</b>	463,8033
<u>Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej docetaksem</u>					
Placebo:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-3,056094	0,0336672	2,623054	2,662195	-4,669773
ln_p	0	-3,37974	-0,8188965	-0,3265065	0,4523343
AIC	294,1017	269,9708	203,5014	<b>200,6525</b>	235,4554
Ra-223:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-4,526017	0,0449133	3,810952	3,912167	-6,835839
gamma	0	-5,151885	-0,6324989	0,022242	0,5471014
AIC	622,6484	610,4163	540,3563	<b>528,4178</b>	577,0172

Tabela 73. Ocena jakości dopasowania parametrycznych modeli SRE.

<u>Populacja całkowita badania ALSYMPCA</u>					
Placebo:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-4,2185	-0,0045	3,7658	3,8319	-4,5068
ln_p	0,0000	-4,1235	-0,3021	0,2994	0,0773
AIC	590,871	591,9504	<b>582,4277</b>	584,5257	591,8315
Ra-223:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-4,608496	0,0065766	4,154583	4,222254	-5,518969
gamma	0	-4,778387	-0,3738358	0,2493659	0,2158874
AIC	1051,043	1049,119	<b>1036,01</b>	1040,785	1040,455
<u>Populacja pacjentów leczonych docetaksem</u>					
Placebo:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-4,0091	-0,0005	3,5548	3,6006	-4,5487
ln_p	0,0000	-3,9994	-0,3840	0,2155	0,1439
AIC	689,9034	633,3773	474,4919	<b>467,3951</b>	555,109
Ra-223:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-4,475041	0,0024812	4,035041	4,091117	-5,136874
gamma	0	-4,53741	-0,3458161	0,2618147	0,1618179
AIC	1488,682	1458,124	1257,941	<b>1232,528</b>	1369,992
<u>Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej docetaksem</u>					
Placebo:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-4,515406	-0,0051346	4,101929	4,196332	-4,613057
ln_p	0	-4,392281	-0,2083188	0,4040683	0,0260601
AIC	294,1017	269,9708	203,5014	<b>200,6525</b>	235,4554
Ra-223:	Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
cons	-4,815923	0,0134113	4,303046	4,393917	-6,266149
gamma	0	-5,179284	-0,4501252	0,2038446	0,323422
AIC	622,6484	610,4163	540,3563	<b>528,4178</b>	577,0172

### 3.3. Dichlorek radu-223 vs Abirateron + prednizon: porównanie pośrednie skuteczności (na podst. Xofigo AK 2014)

Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla wstępnej i uaktualnionej analizy OS w badaniach ALSYMPCA i COU-AA-301. W przypadku podgrupy najbardziej zgodnej między badaniami (chorzy po terapii docetakselem, bez zajęcia narządów wewnętrznych) udało się wykonać jedynie obliczenia dla uaktualnionej analizy OS.

Tabela 74. Wyniki porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego (ocena OS); metoda Buchera.

Ra-223 vs placebo		abirateron vs placebo		Ra-223 vs abirateron
mediana OS [mies.]	HR (95% CI)	mediana OS [mies.]	HR (95% CI)	HR (95% CI)
<b>Podgrupa chorych po terapii docetakselem, bez przerzutów trzewnych</b>				
<i>analiza uaktualniona: publikacja Parker 2013; mediana okresu obserwacji: bd.</i>		<i>analiza uaktualniona: publikacja Goodman 2014; mediana okresu obserwacji: 20,2 mies.</i>		
14,4 vs 11,3	<b>0,71 (0,56; 0,89)</b>	17,1 vs 12,3	<b>0,69 (0,58; 0,83), p &lt; 0,0001</b>	<u>1,03 (0,77; 1,38); NS</u>
<i>analiza uaktualniona: publikacja Parker 2013; mediana okresu obserwacji: bd.</i>		<i>analiza uaktualniona: publikacja Goodman 2014; mediana okresu obserwacji: 20,2 mies.</i>		
-	<b>0,68 (0,56; 0,83), p &lt; 0,0001</b>	-	<b>0,69 (0,58; 0,83), p &lt; 0,0001</b>	
<b>Populacja ITT</b>				
<i>analiza wstępna: publikacja Parker 2013; mediana okresu obserwacji: bd.</i>		<i>analiza wstępna: publikacja de Bono 2011; mediana okresu obserwacji: 12,8 mies.</i>		
analiza bez stratyfikacji:				
14,0 vs 11,2	<b>0,70 (0,55; 0,88), p = 0,002</b>			<u>1,08 (0,80; 1,45); NS</u>
-	<b>≥ 6 zmian kostnych: 0,68 (0,53; 0,87), p = 0,0023</b>	14,8 vs 10,9	<b>0,65 (0,54; 0,77), p &lt; 0,001</b>	<u>1,05 (0,77; 1,42); NS</u>
analiza ze stratyfikacją <sup>5</sup> :				
14,0 vs 11,2	<b>0,70 (0,55; 0,88), p = 0,002</b>			<u>1,06 (0,79; 1,42); NS</u>
-	<b>≥ 6 zmian kostnych: 0,68 (0,53; 0,87), p = 0,0023</b>	14,8 vs 10,9	<b>0,66 (0,55; 0,78), p &lt; 0,001</b>	<u>1,03 (0,76; 1,40); NS</u>
<i>uaktualniona analiza: publikacja Parker 2013; mediana okresu obserwacji: bd.</i>		<i>uaktualniona analiza: publikacja Fizazi 2012; mediana okresu obserwacji: 20,2 mies.</i>		
14,9 vs 11,3	<b>0,70 (0,58; 0,83), p &lt; 0,001</b>			<u>0,95 (0,75; 1,19); NS</u>
-	<b>≥ 6 zmian kostnych: 0,68 (0,56; 0,83), p &lt; 0,0001</b>	15,8 vs 11,2	<b>0,74 (0,64; 0,86), p &lt; 0,0001</b>	<u>0,92 (0,72; 1,18); NS</u>

<sup>5</sup> czynniki stratyfikacji: stan sprawności ECOG, obecność bólu, liczba wcześniejszych schematów chemioterapii, rodzaj progresji choroby (wyłącznie PSA vs radiograficzna);

NS nieistotne statystycznie.

**Populacja ITT.** Ogółem stosowanie Ra-223 i abirateronu w porównaniu do placebo prowadziło do istotnej poprawy przeżycia całkowitego. W analizie wstępnej efekt powyższych leków był podobny – terapia Ra-223 w porównaniu ze schematem kontrolnym zmniejszała ryzyko zgonu w danej jednostce czasu o 30%, HR = 0,70 (95% CI: 0,55; 0,88); w przypadku leczenia abirateronem redukcja ta wynosiła 35%, HR = 0,65 (95% CI: 0,54; 0,77),  $p < 0,001$  i wynik ten nie zmienił się po uwzględnieniu czynników stratyfikacji. Powyższe wnioski potwierdzono w uaktualnionych analizach OS. W wyniku porównania pośredniego nie wykazano istotnej różnicy w przeżyciu chorych leczonych Ra-223 i u pacjentów otrzymujących abirateron zarówno we wstępnej analizie (wynik nie zmienił się po uwzględnieniu dopasowania po stronie abirateronu), jaki i w dłuższym okresie obserwacji w analizie uaktualnionej.

Należy zaznaczyć, że w próbie *ALSYMPCA* również u chorych z co najmniej 6 przerzutami w kościach wykazano istotną redukcję ryzyka zgonu i efekt ten utrzymywał w dłuższym okresie obserwacji (uaktualniona analiza). Po uwzględnieniu w porównaniu pośrednim danych dotyczących powyższych chorych (po stronie badania *ALSYMPCA*) nie odnotowano różnicy między Ra-223 a abirateronem w ocenie przeżycia całkowitego.

**Podgrupa chorych po terapii docetakselem, bez przerzutów trzewnych.** W powyższej podgrupie chorych uzyskano podobne wyniki jak w populacji ITT badań *ALSYMPCA* i *COU-AA-301*, które wskazywały na około 30% do 40% zmniejszenie ryzyka zgonu w danej jednostce czasu w przypadku stosowania Ra-223 lub abirateronu, w porównaniu do placebo; obydwa wyniki były znamienne, odpowiednio HR = 0,71 (95% CI: 0,56; 0,89) i HR = 0,69 (95% CI: 0,58; 0,83),  $p < 0,0001$ . Jednak w przeprowadzonym porównaniu pośrednim w wyróżnionej podgrupie pacjentów nie wykazano znamiennej różnicy między terapią Ra-223 a terapią abirateronem we wpływie przeżycie chorych, HR = 1,03 (95% CI: 0,77; 1,38).



### 3.4. Ceny urzędowe uwzględnionych substancji czynnych

#### 3.4.1. Abirateron

Tabela 75. Refundowane preparaty zawierające abirateron wraz z wyceną wg wykazu leków dostępnych w ramach programu lekowego (MZ 22/08/2014).

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]
Zytiga, tabl, 250 mg	120 tabl.	14 644,80	15 377,04	15 377,04

#### 3.4.2. Prednizon

Tabela 76. Refundowane preparaty zawierające prednizon wraz z wyceną wg wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym wskazaniem klinicznym (MZ 22/08/2014).

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]
Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	7,56	7,94	1,18
Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	9,72	10,21	5,92
Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	22,46	23,58	29,62
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	16,2	17,01	11,85
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	21,6	22,68	23,7

#### 3.4.3. Goserelina

Tabela 77. Refundowane preparaty zawierające goserelinę wraz z wyceną wg wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym wskazaniem klinicznym (MZ 22/08/2014).

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]
Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	1 amp.-strz.	232,20	243,81	262,41
Zoladex LA, implant podskórny, 10,8 mg	1 amp.-strz.	773,63	812,31	844,36

#### 3.4.4. Morfina

Tabela 78. Refundowane preparaty zawierające morfinę wraz z wyceną wg wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym wskazaniem klinicznym (MZ 22/08/2014).

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	8,96	9,41	5,81
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	12,64	13,27	17,42

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	23,33	24,50	30,99
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	47,63	50,01	58,07
Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	10 amp. a 1 ml	10,80	11,34	8,23
Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	10 amp. a 1 ml	11,88	12,47	16,46
MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl.	25,92	27,22	17,42
MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	47,52	49,90	52,26
MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	103,14	108,30	104,52
MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg	60 tabl.	162,65	170,78	174,2
MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	60 tabl.	325,30	341,57	348,40
Sevredol, tabl. powl., 20 mg	60 tabl.	63,40	66,57	77,73
Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	16,20	17,01	8,71
Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	17,82	18,71	24,19
Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	30,24	31,75	40,22
Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	54,00	56,70	67,84
Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	90,72	95,26	110,40

### 3.4.5. Kwas zoledronowy

Tabela 79. Refundowane preparaty zawierające kwas zoledronowy wraz z wyceną wg wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 22/08/2014).

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]
Acidum zoledronicum medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol.a 5 ml	172,8	181,44	181,44
Acidum zoledronicum medac,	1 but.a 100 ml	172,8	181,44	181,44

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]
roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml				
Desinobon, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	172,8	181,44	181,44
Fayton, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	172,8	181,44	181,44
Fayton, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml	1 fiol. (100 ml)	172,8	181,44	181,44
Osporil, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	172,8	181,44	181,44
Symdronic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	186,84	196,18	181,44
Zoledronic acid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol.a 5 ml	257,04	269,89	181,44
Zoledronic acid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	4 fiol.a 5 ml	1028,16	1079,57	725,76
Zoledronic acid Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol.a 5 ml	270	283,5	181,44
Zoledronic Acid Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	172,8	181,44	181,44
Zoledronic acid Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	178,2	187,11	181,44
Zoledronic Acid Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	181,44	190,51	181,44
Zoledronic acid Zentiva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	172,8	181,44	181,44
Zomikos, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	178,2	187,11	181,44

### 3.4.6. Cyklofosfamid

Tabela 80. Refundowane preparaty zawierające cyklofosfamid wraz z wyceną wg wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 22/08/2014).

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]
Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	72,52	76,15	76,15

### 3.4.7. Winorelbina

Tabela 81. Refundowane preparaty zawierające winorelbinę wraz z wyceną wg wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 22/08/2014).

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]
Navelbine, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	648	680,4	612,36
Navelbine, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	2916	3061,8	3061,8
Navirel, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	745,2	782,46	612,36
Navirel, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	1490,4	1564,92	1564,92
Neocitec, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	64,8	68,04	61,24
Neocitec, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	291,6	306,18	306,18

## 3.5. Substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP

### 3.5.1. Mitoksantron

Tabela 82. Procedura podania leku zawierającego substancję czynną mitoksantron (NFZ 59/2014).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
5.08.05.0000037	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg	64,05

## 3.6. Wycena świadczeń – podanie leków

Tabela 83. Wycena świadczeń w celu podania leków – katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 57/2014).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2

Tabela 84. Wycena świadczenia ambulatoryjnego w ramach BSC – katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (NFZ 82/2013).

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych / pakietu świadczeń / dedykowanego pakietu świadczeń	Wartość punktowa
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5

### 3.7. Wartości punktów rozliczeniowych świadczeń z zakresu AOS

Tabela 85. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia z zakresu onkologii w 2014 roku.

Ośrodek	Cena produktu
NZOZ Międzynarodowe Centrum Onkoterapii w Wałbrzychu	9,20
NZOZ "Alfa Med" w Brodnicy Spółka Partnerska	9,40
Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu	9,50
Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	10,40
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Bimed-Centrum Medyczne	8,10
Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	8,80
Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie	12,00
Ośrodek Medyczny „Samarytanin”	9,90
Wojewódzki Zespół Specjalistyczny w Rzeszowie	9,80
NZOZ Przychodnia Lekarsko-Pielęgniarska Eskulap	10,00
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Nasz Dom"	9,00
Zakład Opieki Zdrowotnej "Pro Salute"	10,00
Centrum Onkologii-Instytut Im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział W Gliwicach	10,00
Samodzielny Publiczny Zespół Gruźlicy I Chorób Płuc	9,60
Centrum Medyczne Małgorzata	9,20
Szpital Wojewódzki im. M. Kopernika w Koszalinie	9,79
<b>Średnia</b>	<b>9,67</b>

Tabela 86. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia z zakresu badania tomografii komputerowej w 2014 roku.

Ośrodek	Cena produktu
Euromedic Dolnośląskie Centrum Medyczne	8,99

Ośrodek	Cena produktu
NZOZ Eurorad utworzony przez Witolda Witkowskiego	8,80
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie	9,35
Euromedic Lubuskie Centrum Medyczne	9,00
Szpital Powiatowy w Brzezinach	8,00
NZOZ Centrum Medyczne Ultra-Med Sp. Z O. O. - Przychodnia	8,60
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Magodent	9,00
Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Głubczycach	8,50
Szpital Miejski w Przemyślu	8,40
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Medyczne Centra Diagnostyczne Voxel w Augustowie	8,00
Euromedic Pomorskie Centrum Medyczne	8,00
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej - Szpital Miejski w Zabrze	8,50
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy Im. Wł. Buszkowskiego	8,60
Nu-Medic Pracownie Diagnostyczne Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	7,75
Szpital Kliniczny Im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	8,90
Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony	8,90
<b>Średnia</b>	<b>8,58</b>

*Tabela 87. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia z zakresu badania rezonansu magnetycznego w 2014 roku.*

Ośrodek	Cena produktu
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Przychodnia Miejska W Pieszycach	9,40
Centrum Onkologii Im. Prof. Franciszka Łukaszczyka W Bydgoszczy	8,80
Centrum Diagnostyki Medycznej Multi-Med	8,30
Eurodiagnostic	8,00
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 Im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycznego	8,00
Małopolskie Centrum Sercowo-Naczyniowe Paks - Chrzanów	8,30
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Magodent	9,00
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Tk-Medyk	8,10
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Asklepios B. P. Spółka Z O.O.	8,50

Ośrodek	Cena produktu
Szpital Wojewódzki Im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego	9,40
Euromedic Pomorskie Centrum Medyczne	8,00
Szpital w Knurowie	8,30
Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	8,90
Mr Diagnostic Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością	8,00
Euromedic Wielkopolskie Centrum Medyczne	8,90
Zakład Opieki Zdrowotnej Pracownia Rentgenodiagnostyki Tomma	8,00
<b>Średnia</b>	<b>8,49</b>

### 3.8. Wartości punktów rozliczeniowych świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie

Tabela 88. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia z zakresu badania izotopowego w 2014 roku.

Ośrodek	Cena produktu
4 Wojskowy Szpital Kliniczny Z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej we Wrocławiu	10,80
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Lecznice Citomed" Sp. Z O.O. w Toruniu	10,70
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Im. Stefana Kard. Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	11,50
Sp Zoz Uniwersytecki Szpital Kliniczny Im. Wojskowej Akademii Medycznej UM w Łodzi - Centralny Szpital Weteranów	11,00
5 Wojskowy Szpital Kliniczny Z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Krakowie	12,00
Instytut Kardiologii Im Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego	12,00
Wojewódzki Zespół Specjalistyczny w Rzeszowie	12,00
Białostockie Centrum Onkologii Im. Marii Skłodowskiej - Curie	11,86
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	12,20
"Clinica Medica" S.C.	11,89
Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	11,00
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie	11,00
Szpital Kliniczny Im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	11,90
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 Im. Prof. Tadeusza Sokołowskiego Pum	10,50

Ośrodek	Cena produktu
<b>Średnia</b>	<b>11,45</b>

### 3.9. Wartości punktów rozliczeniowych świadczeń z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej

Tabela 89. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla osobodnia pobytu w oddziale medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym w 2014 r.

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	200
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Mikulicz" w Świebodzicach	200
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Rypinie	225
Szpital Wielospecjalistyczny im. Dr Ludwika Błażka w Inowrocławiu	225
Niepubliczny Zakład Opiekuńczo-Leczniczy Hospicjum Santa Galla w Łabuńkach Pierwszych	210
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kraśniku	210
PZOZ Hospicjum im. Lady Ryder of Warsaw w Zielonej Górze	210
NZOZ Nowy Szpital we Wschowie	210
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	244
Szpital Wojewódzki im. Stefana Wyszyńskiego w Sieradzu	240
Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne w Krakowie	210
Lecznictwo Szpitalne - Nowy Szpital w Olkuszu	210
Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Żurominie	209
Zakład Opieki Zdrowotnej Fundacji Hospicjum Onkologiczne w Warszawie	218
NZOZ Hospicjum Św. Arnolda Janssena Stowarzyszenia Auxilium w Nysie	215
Centrum Opieki Paliatywnej "Betania" w Opolu	215
Centrum Medyczne w Łąncucie	210
Szpital Powiatowy im. Edmunda Biernackiego w Mielcu	210
Szpital Ogólny w Kolnie	210
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Sokółce	210
Hospicjum im. Eugeniusza Dutkiewicza Sac w Gdańsku	190
Szpital Specjalistyczny Sp. z o.o. w Kościerzynie	190



Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
Beskidzkie Centrum Onkologii im. JP II w Bielsku-Białej	236,8
Hospicjum Chorzowskie w Chorzowie	236,8
Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	210
Szpital Specjalistyczny Ducha Świętego w Sandomierzu	210
Olsztyńskie Stowarzyszenie Hospicyjne "Palium" w Olsztynie	210
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Działdowie	210
Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	242
Szpital Powiatowy im. Alfreda Sokołowskiego w Złotowie	231
Hospicyjny Zakład Opieki Zdrowotnej w Koszalinie	222
Hospicjum św. Jana Ewangelisty w Szczecinie	222
<b>Średnia</b>	<b>215,68</b>

*Tabela 90. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla osobodnia pobytu w hospicjum domowym w 2014 r.*

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	42,75
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu	47,25
NZOZ Zespół Opieki Domowej Polskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej oddział we Wrocławku	40
Szpital Wielospecjalistyczny im. Dr Ludwika Błażka w Inowrocławiu	40
Niepubliczny Zakład Opiekuńczo-Lecznicy Hospicjum Santa Galla w Łabuńkach Pierwszych	40
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kraśniku	40
NZOZ "Hospitium" - Opieka Długoterminowa w Żarach	38
NZOZ Nowy Szpital we Wschowie	38
Niepubliczny Zakład Domowej Opieki Hospicyjnej Stowarzyszenia "Hospicjum" im. Anny Olszewskiej w Skierniewicach	38,25
NZOZ Przy Stowarzyszeniu "Hospicjum łódzkie" w Łodzi	46
Lecznictwo Szpitalne - Nowy Szpital w Olkuszu	40
Niepołomickie Centrum Profilaktyczno-Lecznicze w Niepołomicach	38
Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Żurominie	40
Zakład Opieki Zdrowotnej Fundacji Hospicjum Onkologiczne w Warszawie	42

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
NZOZ Hospicjum Św. Arnolda Janssena Stowarzyszenia Auxilium w Nysie	43
Centrum Opieki Paliatywnej "Betania" w Opolu	43
Centrum Medyczne w Łąncucie	48
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Domek-Med" w Krośnie	48
NZOZ Hospicjum św. ducha w Łomży	37
NZOZ Vitamed im Edyty Jakubów w Białymstoku	37
Hospicjum im. Eugeniusza Dutkiewicza Sac w Gdańsku	42
NZOZ Szpital Powiatu Bytowskiego w Bytowie	41
Hospicjum w Katowicach	44,69
Stowarzyszenie Opieki Hospicyjnej i Paliatywnej "Hospicjum" w Chorzowie	44,63
Niepubliczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Gasmed" w Starachowicach	40
NZOZ "Nowe Życie" we Włoszczowie	40
Powiatowy Szpital im. Władysława Biegańskiego w Iławie	40
Niepubliczny Zakład Domowej Opieki Paliatywnej "Hospicjum Domowe" w Szczytnie	40
Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	47,67
Szpital Powiatowy im. Alfreda Sokołowskiego w Złotowie	47,67
Hospicyjny Zakład Opieki Zdrowotnej w Koszalinie	42
NZOZ "Dom" Hospicjum Domowe dla Dorosłych w Gryfinie	37,8
<b>Średnia</b>	<b>41,68</b>

### 3.10. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów stosowanych w terapii RGK w okresie od stycznia do maja 2014 r. (NFZ K/29/08/2014)

#### 3.10.1. Goserelina

Tabela 91. Liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów zawierających goserelinę w programie lekowym i chemioterapii w okresie I-V.2014 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Liczba opakowań	Waga*	Wartość refundacji [zł]
Zoladex, implant podskórny, 1 amp. strz.	3,6 mg	11 017	26,06%	2 858 811
Zoladex LA, implant podskórny, 1 amp. strz.	10,8 mg	10 419	73,94%	8 698 446

\* odsetek zrefundowanych mg substancji czynnej, przypadających na dany preparat; wagi użyte do kalkulacji średniego ważonego kosztu substancji czynnych.

### 3.10.2. Prednizon

Tabela 92. Liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów zawierających prednizon w programie lekowym i chemioterapii w okresie I-V.2014 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Liczba opakowań	Waga*	Wartość refundacji [zł]
Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	16 352,8	0,32%	1 121,78
Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	178 485,2	17,55%	234 324,93
Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	37 627,7	18,50%	629 320,91
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	160 596,5	31,58%	929 467,27
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	81 526,1	32,06%	1 138 684,61

\* odsetek zrefundowanych mg substancji czynnej, przypadających na dany preparat; wagi użyte do kalkulacji średniego ważonego kosztu substancji czynnych.

### 3.10.3. Morfina

Tabela 93. Liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów zawierających morfinę w okresie I-V.2014 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Liczba opakowań	Waga*	Wartość refundacji [zł]
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	4 532	1,00%	24 583
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5 079	3,36%	87 526
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	2 797	3,70%	86 543
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	1 401	3,09%	82 163
Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	10 amp. a 1 ml	7 464	0,82%	55 355
Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	10 amp. a 1 ml	37 343	8,23%	571 723
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl.	3 689	2,44%	63 717
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	4 553	9,03%	241 241
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	2 633	10,45%	279 689
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg	60 tabl.	1 793	11,85%	316 385

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Liczba opakowań	Waga*	Wartość refundacji [zł]
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	60 tabl.	897	11,86%	316 125
Sevredol, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	24 498	32,39%	1 893 159
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	180	0,06%	1 547
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	391	0,39%	9 509
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	265	0,53%	10 674
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	138	0,46%	9 385
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	53	0,35%	5 794

\* odsetek zrefundowanych mg substancji czynnej, przypadających na dany preparat; wagi użyte do kalkulacji średniego ważonego kosztu substancji czynnych.

### 3.10.4. Winorelbina

Tabela 94. Liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów zawierających winorelbina w okresie I-V.2014 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Liczba opakowań	Waga*	Wartość refundacji [zł]
Navelbine, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 1 ml	929	12,53%	274 700
Navelbine, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 5 ml	1 148	77,42%	1 758 673
Navirel, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 1 ml	1	0,01%	306
Navirel, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 5 ml	5	0,35%	7 901
Neocitec, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	1 261	1,70%	44 033
Neocitec, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1 185	7,99%	187 688

\* odsetek zrefundowanych mg substancji czynnej, przypadających na dany preparat; wagi użyte do kalkulacji średniego ważonego kosztu substancji czynnych.

### 3.10.5. Kwas zoledronowy

Tabela 95. Liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów zawierających kwas zoledronowy w okresie I-V.2014 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Liczba opakowań	Waga*	Wartość refundacji [zł]
Acidum zoledronicum medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol.a 5 ml	25	2,80%	6 736
Acidum zoledronicum medac, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml	1 but.a 100 ml	9	1,02%	2 449
Desinobon, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	0	0,00%	0
Fayton, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	84	9,50%	22 188
Fayton, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml	1 fiol. (100 ml)	0	0,00%	0
Osporil, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	0	0,00%	0
Symdronic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	0	0,00%	0
Zoledronic acid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol.a 5 ml	5	0,59%	436
Zoledronic acid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	4 fiol.a 5 ml	5	2,03%	2 520
Zoledronic acid Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol.a 5 ml	0	0,00%	0
Zoledronic Acid Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	72	8,19%	9 313
Zoledronic acid Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	0	0,00%	0
Zoledronic Acid Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	1	0,11%	272
Zoledronic acid Zentiva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	0	0,00%	0
Zomikos, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	670	75,76%	145 736

\* odsetek zrefundowanych mg substancji czynnej, przypadających na dany preparat; wagi użyte do kalkulacji średniego ważonego kosztu substancji czynnych.

### 3.11. Wycena świadczeń – diagnostyka

Tabela 96. Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych i kosztownych (NFZ 82/2013)

Kod zakresu świadczeń	Zakresy ambulatoryjne świadczeń diagnostycznych kosztownych	Wykaz świadczeń w ramach zakresu	Wartość punktowa świadczenia
02.7220.072.02	badania tomografii komputerowej (TK)	5.03.00.0000071; TK: innej okolicy anatomicznej 1) bez i ze środkiem kontrastowym	45
02.7250.072.02	badania rezonansu magnetycznego (RM)	5.03.00.0000079; MR: badanie innej okolicy anatomicznej 1) bez i ze środkiem kontrastowym	70
02.0000.073.02	badania medycyny nuklearnej	5.03.00.0000020; scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	42

Tabela 97. Katalog ryczałtów za diagnostykę w programie lekowym (NFZ 57/2014)

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [pkt]
5.08.08.0000063	Diagnostyka w programie Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	51

### 3.12. Działania niepożądane, zdarzenia kostne (SRE) - katalog JGP

Tabela 98. Katalog grup (NFZ 23/2014).

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa
<b>Działania niepożądane</b>			
S06	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11
S03	5.51.01.0016003	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	49
L46	5.51.01.0011045	Choroby gruczołu krokowego	12
F16	5.51.01.0006016	Choroby żołądka i dwunastnicy	37
K26	5.51.01.0010026	Zaburzenia wodno-elektrolitowe	28
F46	5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	31
<b>Zdarzenia kostne</b>			
H52	5.51.01.0008052	Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów	270
H53	5.51.01.0008053	Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów	180
H62	5.51.01.0008062	Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej	88
H63	5.51.01.0008063	Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej	69
H82	5.51.01.0008082	Duże zabiegi w chorobach infekcyjnych, nowotworowych kości, stawów, tkanki łącznej	64

Tabela 99. Katalog radioterapii (NFZ 89/2013).

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa świadczenia
5.07.01.0000021	Teleradioterapia paliatywna	52

Tabela 100. Podstawowe dane dotyczące grup JGP – zdarzenia kostne (SRE).

Nazwa grup	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Liczba wystąpień
H52	5.51.01.0008052	Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów	14 538
H53	5.51.01.0008053	Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów	1 665
H62	5.51.01.0008062	Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej	47 585
H63	5.51.01.0008063	Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej	41 558

### 3.13. Parametryzacja modeli przeżycia (OS, PFS, TSRE)

#### 3.13.1. Rozkład Weibulla

Ogólna postać funkcji przeżycia Weibulla, opisywanej przez parametr kształtu  $\gamma$  i parametr skali  $\lambda$ , przedstawia się wzorem

$$S(t) = e^{-\lambda t^\gamma},$$

gdzie  $S(t)$  oznacza skumulowaną proporcję chorych bez określonego zdarzenia (OS – zgonu, PFS – zgonu lub progresji, TSRE – pierwszego zdarzenia kostnego) do chwili  $t$ .

Parametry  $\gamma$  i  $\lambda$  dla każdej z porównywanych interwencji (Ra-223 i placebo) wyznaczano ze współczynników regresji *cons* i *ln\_p* (otrzymanych w procedurze dopasowania krzywych w programie STATA) przy użyciu przekształceń

$$\lambda = e^{cons} \text{ oraz } \gamma = e^{ln\_p}.$$

Parametr  $\lambda$  wyrażono w skali tygodniowej (odpowiadającej cyklowi obliczeniowemu modelu ekonomicznego). Parametr  $\gamma$  jest bezwymiarowy.

#### 3.13.2. Rozkład logarytmiczno-normalny

Ogólna postać logarytmiczno-normalnej funkcji przeżycia z parametrami  $\mu$  i  $\sigma$ , przedstawia się wzorem

$$S(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\ln(t) - \mu}{\sigma}\right),$$

gdzie  $S(t)$  oznacza skumulowaną proporcję chorych bez określonego zdarzenia (OS – zgonu, PFS – zgonu lub progresji, TSRE – pierwszego zdarzenia kostnego) do chwili  $t$ , a  $\Phi$  – dystrybuantę standardowego rozkładu normalnego.

Parametry  $\mu$  i  $\sigma$  dla każdej z porównywanych interwencji (Ra-223 i placebo) wyznaczano ze współczynników regresji *cons* i *ln\_p* (otrzymanych w procedurze dopasowania krzywych w programie STATA) przy użyciu przekształceń

$$\mu = cons \text{ oraz } \sigma = e^{ln\_p}.$$

Parametr  $\mu$  wyrażono w skali tygodniowej (odpowiadającej cyklowi obliczeniowemu modelu ekonomicznego). Parametr  $\sigma$  jest bezwymiarowy.



### 3.13.3. Rozkład log-logistyczny

Ogólna postać log-logistycznej funkcji przeżycia, opisywanej przez parametr kształtu  $\gamma$  i parametr skali  $\lambda$ , przedstawia się wzorem

$$S(t) = \frac{1}{1 + \left(\frac{t}{\lambda}\right)^\gamma}$$

gdzie  $S(t)$  oznacza skumulowaną proporcję chorych bez określonego zdarzenia (OS – zgonu, PFS – zgonu lub progresji, TSRE – pierwszego zdarzenia kostnego) do chwili  $t$ .

Parametry  $\gamma$  i  $\lambda$  dla każdej z porównywanych interwencji (Ra-223 i placebo) wyznaczano ze współczynników regresji *cons* i *ln\_p* (otrzymanych w procedurze dopasowania krzywych w programie STATA) przy użyciu przekształceń

$$\lambda = e^{\text{cons}} \text{ oraz } \gamma = e^{-\text{ln}_p}.$$

Parametr  $\lambda$  wyrażono w skali tygodniowej (odpowiadającej cyklowi obliczeniowemu modelu ekonomicznego). Parametr  $\gamma$  jest bezwymiarowy.



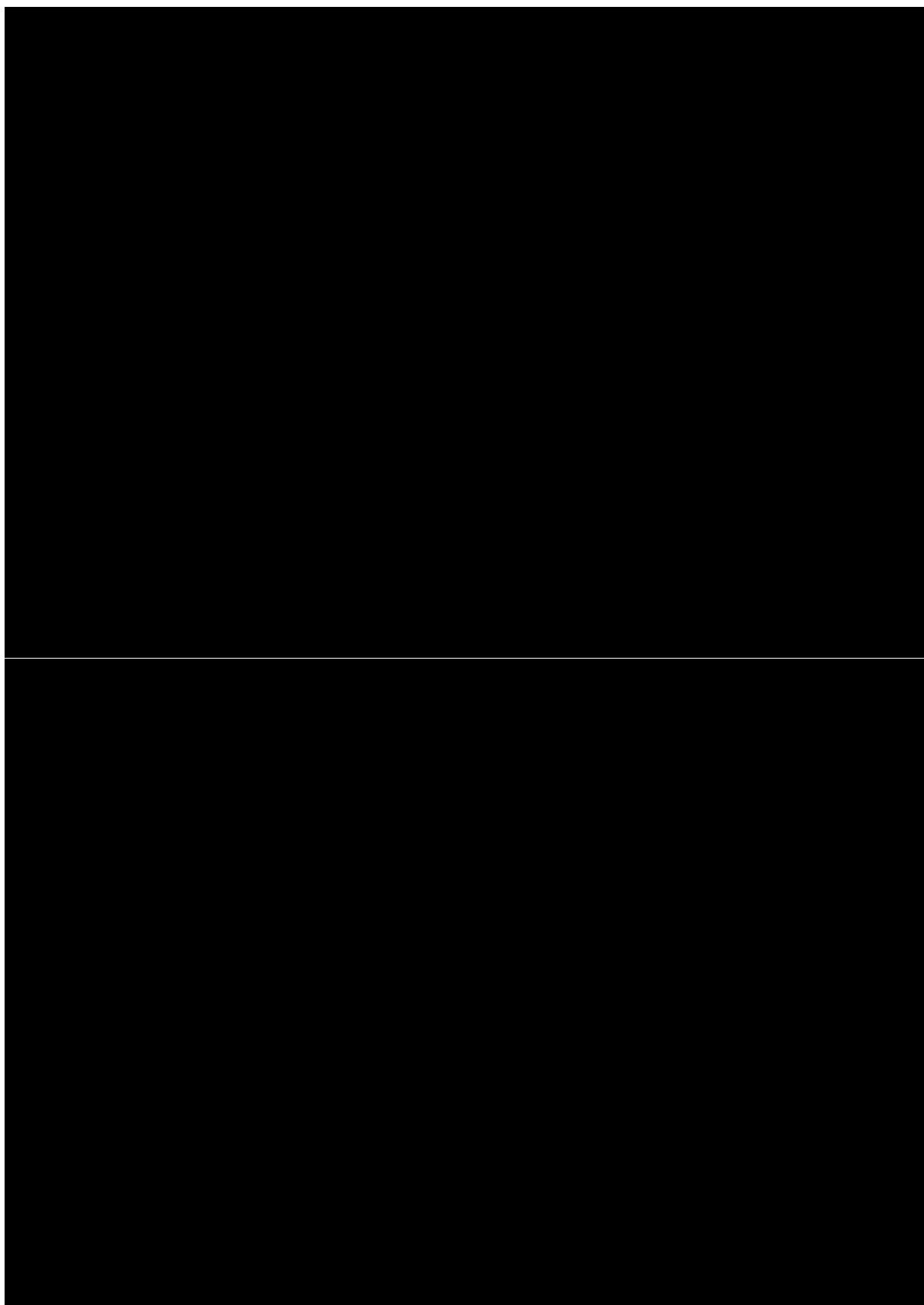
[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



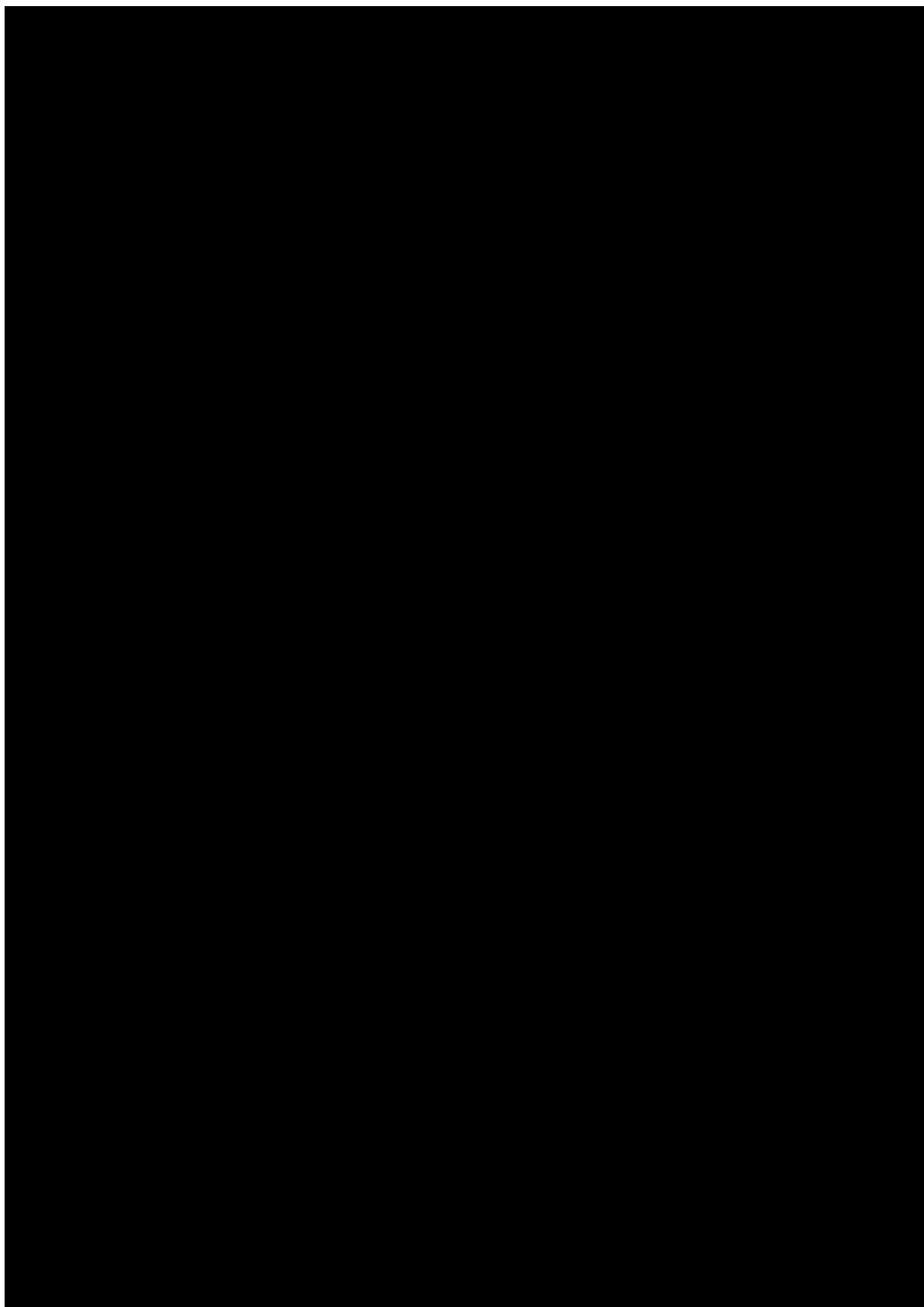


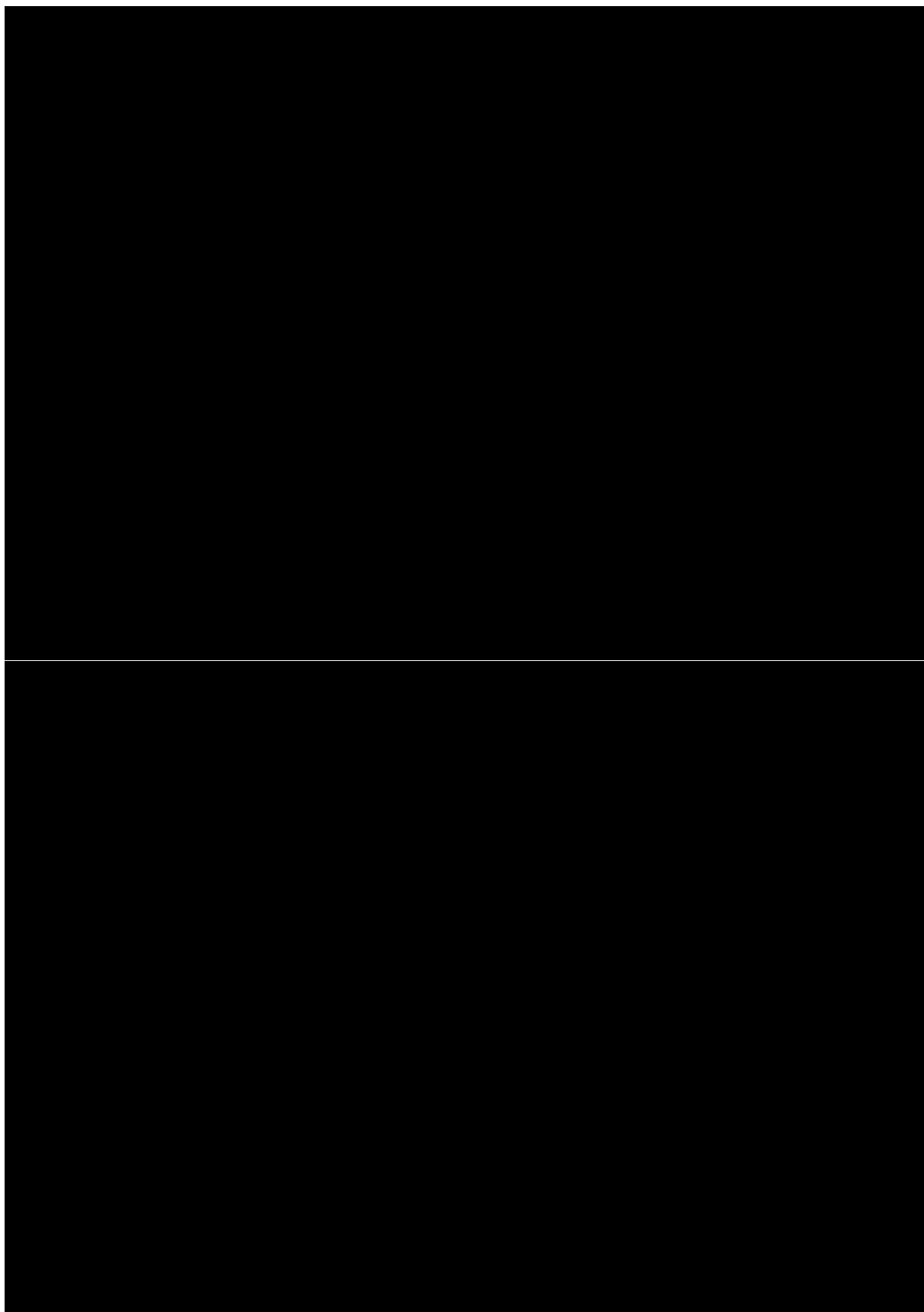


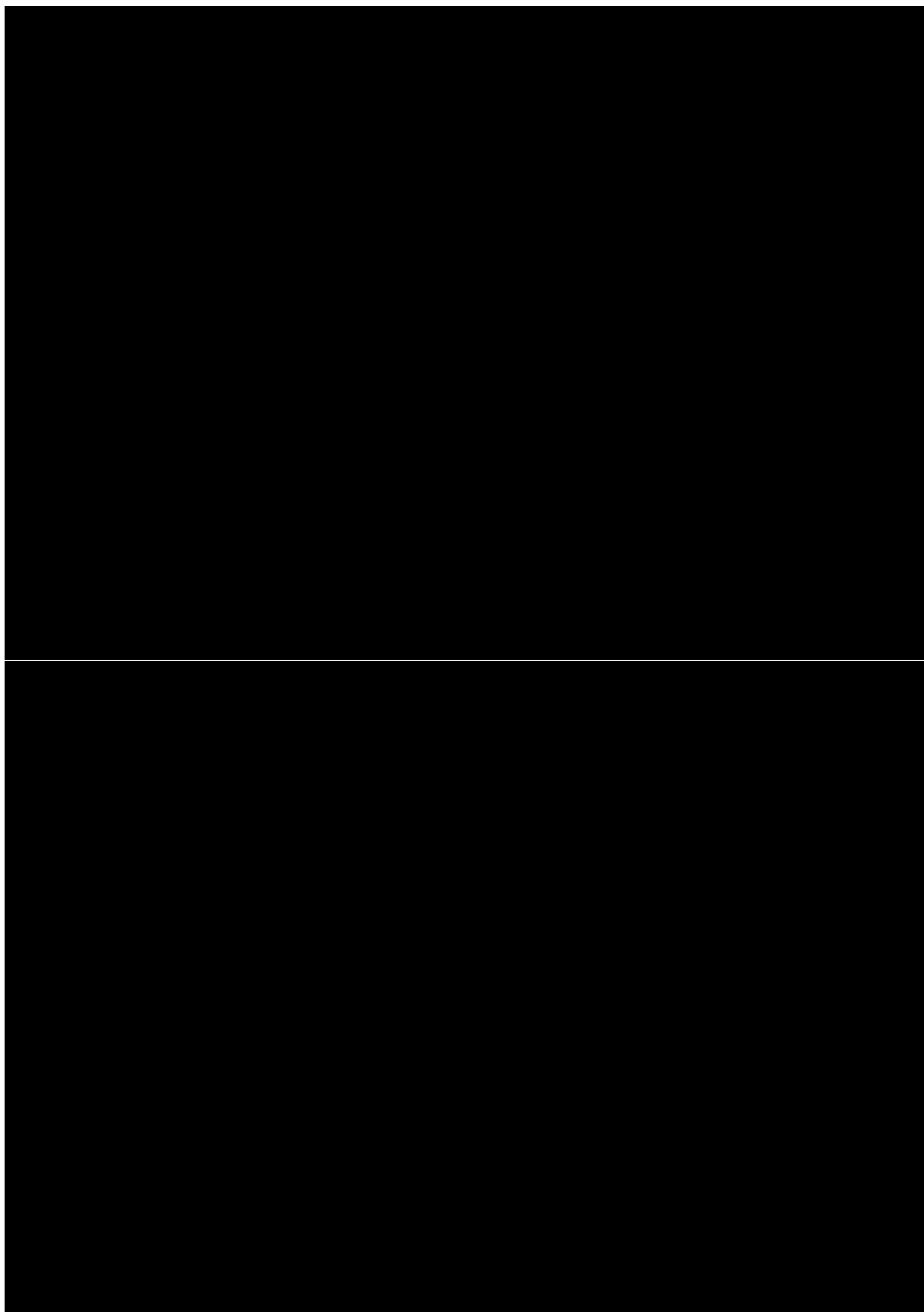












### 3.15. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, założenia analizy, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[Redacted]	założenia analizy, obliczenia, opis metodyki, wyników i dyskusja w analizie ekonomicznej
[Redacted]	przegląd badań ekonomicznych i użyteczności stanów zdrowia, analiza kosztów, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	bieżące konsultacje, ocena jakości raportu

### 3.16. Spis tabel

Tabela 1. Średnia liczba iniekcji Ra-223 na podstawie badania klinicznego ALSYMPCA.....	38
Tabela 2. Średnia liczba iniekcji Ra-223 oraz długość terapii abirateronem.....	39
Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z terapią dichlorkiem radu-223 i BSC na podstawie badania klinicznego ALSYMPCA. ....	40
Tabela 4. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z terapią AA+P na podstawie porównania pośredniego dichlorek radu-223 vs AA+P (Xofigo AK 2014). ....	40
Tabela 5. Struktura występowania poszczególnych SRE w czasie terapii dichlorkiem radu-223, BSC oraz abirateronem (CSR Xofigo, Logothetis 2012) .....	42
Tabela 6. Terapie stosowane obecnie w drugiej linii leczenia CRPC. ....	42
Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację - Embase.....	44
Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację – CEA Registry. ....	44
Tabela 9. Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych badaniach (na dzień 31 marca 2014 roku). ....	46
Tabela 10. Wartości użyteczności specyficzne dla PSA – dichlorek radu-223 oraz BSC (analiza podstawowa).....	61
Tabela 11. Wartości użyteczności specyficzne dla ALP – dichlorek radu-223 oraz BSC.....	62
Tabela 12. Wartości użyteczności – abirateron.....	62
Tabela 13. Wartości redukcji użyteczności związane z SRE.....	63
Tabela 14. Średni spadek użyteczności z powodu SRE, ważony częstością występowania poszczególnych rodzajów zdarzeń kostnych w poszczególnych ramionach leczenia .....	64
Tabela 15. Wartości redukcji użyteczności związane z działaniami niepożądanymi.....	65
Tabela 16. Urzędowa cena produktu leczniczego Xofigo® po wprowadzeniu na wykaz leków refundowanych w programie lekowym. ....	68
Tabela 17. Cena jednostkowe leków (PPP). ....	68
Tabela 18. Schematy dawkowania porównywanych interwencji. ....	69
Tabela 19. Koszt aktywnego leczenia w przeliczeniu na cykl tygodniowy. ....	70
Tabela 20. Koszty jednostkowe farmakoterapii stosowanej w ramach BSC.....	70
Tabela 21. Koszty jednostkowe CTH kolejnej linii. ....	71
Tabela 22. Koszty jednostkowe podania leków. ....	72
Tabela 23. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia CRPC. ....	72
Tabela 24. Koszty diagnostyki.....	74
Tabela 25. Koszty leczenia działań niepożądanych (NFZ 23/2014). ....	74

Tabela 26. Koszty leczenia zdarzeń kostnych (SRE).....	75
Tabela 27. Koszty schyłku życia. ....	75
Tabela 28. Częstość wizyt oraz częstość wykonywania procedur diagnostycznych na tydzień - choroba stabilna. ....	76
Tabela 29. Częstość wizyt oraz częstość wykonywania procedur diagnostycznych na tydzień - progresja choroby.....	76
Tabela 30. Założenia dotyczące zużycia leków (stosowanych w ramach BSC i dalszej CTH) i radioterapii.....	77
Tabela 31. Zdarzenia kostne (SRE) wymagające hospitalizacji.....	77
Tabela 32. Tygodniowy koszt leczenia objawowego – stan wolny od progresji choroby.....	78
Tabela 33. Tygodniowy koszt leczenia objawowego – stan po progresji choroby.....	78
Tabela 34. Koszty ponoszone w okresie aktywnego leczenia w przeliczeniu na 7 dni. ....	79
Tabela 35. Koszty dalszego leczenia po progresji (CTH).....	79
Tabela 36. Średni koszt leczenia SRE w porównywanych ramionach leczenia. ....	79
<i>Tabela 37. Zestawienie wyników przeżycia w modelu ekonomicznym vs wyniki empiryczne z badania RCT.....</i>	<i>81</i>
Tabela 38. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej. ....	82
Tabela 39. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej. ....	84
Tabela 40. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla dichlorku radu-223....	89
Tabela 41. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym (PPP; Ra-223 vs BSC). ....	92
Tabela 42. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym (PPP+P; Ra-223 vs BSC). ....	93
Tabela 43. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia CRPC (Ra-223 vs BSC).....	95
Tabela 44. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym (PPP; Ra-223 vs AA+P).....	96
Tabela 45. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym (PPP+P; Ra-223 vs AA+P).....	97
Tabela 46. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia CRPC (Ra-223 vs AA+P).....	99
Tabela 47. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs BSC (analiza podstawowa; PPP; z uwzględnieniem RSS).....	100
Tabela 48. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs BSC (analiza podstawowa; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).....	101

Tabela 49. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs BSC (analiza podstawowa; PPP; bez uwzględnienia RSS).....	102
Tabela 50. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs BSC (analiza podstawowa; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).....	103
Tabela 51. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: dichlorek radu-223 vs AA+P (analiza podstawowa; PPP; z uwzględnieniem RSS).....	104
Tabela 52. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: dichlorek radu-223 vs AA+P (analiza podstawowa; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).....	105
Tabela 53. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: dichlorek radu-223 vs AA+P (analiza podstawowa; PPP; bez uwzględnienia RSS).....	105
Tabela 54. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: dichlorek radu-223 vs AA+P (analiza podstawowa; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).....	106
Tabela 55. Analiza progowa ceny produktu Xofigo® (1000 kBq/mL roztwór do wstrzykiwań): dichlorek radu-223 vs BSC.....	107
Tabela 56. Analiza progowa ceny produktu Xofigo® (1000 kBq/mL roztwór do wstrzykiwań): dichlorek radu-223 vs AA+P.....	107
Tabela 57. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.....	109
Tabela 58. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs BSC (PPP; z uwzględnieniem RSS).....	112
Tabela 59. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs BSC (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).....	115
Tabela 60. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs BSC (PPP; bez uwzględnienia RSS).....	118
Tabela 61. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs BSC (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).....	121
Tabela 62. Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów: dichlorek radu-223 vs AA+P (PPP; z uwzględnieniem RSS).....	124
Tabela 63. Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów: dichlorek radu-223 vs AA+P (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).....	127
Tabela 64. Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów: dichlorek radu-223 vs AA+P (PPP; bez uwzględnienia RSS).....	130
Tabela 65. Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów: dichlorek radu-223 vs AA+P (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).....	133
Tabela 66. Wyniki analizy kosztów-efektywności: dichlorek radu-223 vs BSC (analiza podstawowa; PPP; z uwzględnieniem RSS).....	135
Tabela 67. Wyniki analizy kosztów-efektywności: dichlorek radu-223 vs BSC (analiza podstawowa; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).....	135

Tabela 68. Wyniki analizy kosztów-efektywności: dichlorek radu-223 vs BSC (analiza podstawowa; PPP; bez uwzględnienia RSS).....	136
Tabela 69. Wyniki analizy kosztów-efektywności: dichlorek radu-223 vs BSC (analiza podstawowa; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).....	136
Tabela 70. Ocena jakości dopasowania parametrycznych modeli OS .....	154
Tabela 71. Ocena jakości dopasowania parametrycznych modeli PFS (wg PSA).....	155
Tabela 72. Ocena jakości dopasowania parametrycznych modeli PFS (wg ALP) .....	156
Tabela 73. Ocena jakości dopasowania parametrycznych modeli SRE.....	157
Tabela 74. Wyniki porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego (ocena OS); metoda Buchera. ....	158
Tabela 75. Refundowane preparaty zawierające abirateron wraz z wyceną wg wykazu leków dostępnych w ramach programu lekowego (MZ 22/08/2014).....	160
Tabela 76. Refundowane preparaty zawierające prednizon wraz z wyceną wg wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym wskazaniem klinicznym (MZ 22/08/2014).....	160
Tabela 77. Refundowane preparaty zawierające goserelinę wraz z wyceną wg wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym wskazaniem klinicznym (MZ 22/08/2014).....	160
Tabela 78. Refundowane preparaty zawierające morfinę wraz z wyceną wg wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym wskazaniem klinicznym (MZ 22/08/2014).....	160
Tabela 79. Refundowane preparaty zawierające kwas zoledronowy wraz z wyceną wg wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 22/08/2014).....	161
Tabela 80. Refundowane preparaty zawierające cyklofosfamid wraz z wyceną wg wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 22/08/2014).....	162
Tabela 81. Refundowane preparaty zawierające winorelbinę wraz z wyceną wg wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 22/08/2014).....	163
Tabela 82. Procedura podania leku zawierającego substancję czynną mitoksantron (NFZ 59/2014).	163
Tabela 83. Wycena świadczeń w celu podania leków – katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 57/2014).....	163
Tabela 84. Wycena świadczenia ambulatoryjnego w ramach BSC – katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (NFZ 82/2013).....	164
Tabela 85. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia z zakresu onkologii w 2014 roku. ....	164



Tabela 86. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia z zakresu badania tomografii komputerowej w 2014 roku. ....	164
Tabela 87. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia z zakresu badania rezonansu magnetycznego w 2014 roku. ....	165
Tabela 88. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia z zakresu badania izotopowego w 2014 roku. ....	166
Tabela 89. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla osobodnia pobytu w oddziale medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym w 2014 r. ....	167
Tabela 90. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla osobodnia pobytu w hospicjum domowym w 2014 r. ....	168
Tabela 91. Liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów zawierających goserelinę w programie lekowym i chemioterapii w okresie I-V.2014 r. ....	169
Tabela 92. Liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów zawierających prednizon w programie lekowym i chemioterapii w okresie I-V.2014 r. ....	170
Tabela 93. Liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów zawierających morfinę w okresie I-V.2014 r. ....	170
Tabela 94. Liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów zawierających winorelbinę w okresie I-V.2014 r. ....	171
Tabela 95. Liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów zawierających kwas zoledronowy w okresie I-V.2014 r. ....	172
Tabela 96. Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych i kosztochłonnych (NFZ 82/2013) ....	173
Tabela 97. Katalog ryczałtów za diagnostykę w programie lekowym (NFZ 57/2014) ....	173
Tabela 98. Katalog grup (NFZ 23/2014) ....	173
Tabela 99. Katalog radioterapii (NFZ 89/2013). ....	174
Tabela 100. Podstawowe dane dotyczące grup JGP – zdarzenia kostne (SRE). ....	174
.....	178
.....	178
.....	178
.....	178
.....	178
.....	179
.....	179
.....	179
.....	179

.....	180
.....	180
.....	181
.....	181
.....	181
.....	181
.....	182
.....	182

### 3.17. Spis wykresów

Wykres 1. Schemat modelu ekonomicznego w przebiegu CRPC. ....	23
Wykres 2. Schemat modelu ekonomicznego w zaawansowanym CRPC. ....	24
Wykres 3. Estymator Kaplana-Meiera OS – badanie ALSYMPCA; populacja całkowita.....	26
Wykres 4. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru PSA) – badanie ALSYMPCA; populacja całkowita. ....	27
Wykres 5. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru ALP) – badanie ALSYMPCA; populacja całkowita. ....	27
Wykres 6. Estymator Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia SRE – badanie ALSYMPCA; populacja całkowita. ....	28
Wykres 7. Dopasowanie parametrycznych krzywych OS do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOX; ramię leczenia: dichlorek radu-223. ....	30
Wykres 8. Dopasowanie parametrycznych krzywych OS do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOX; ramię leczenia: placebo. ....	30
Wykres 9. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg PSA) do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOX; ramię leczenia: dichlorek radu-223. ....	31
Wykres 10. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg PSA) do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOX; ramię leczenia: placebo. ....	31
Wykres 11. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg ALP) do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOX; ramię leczenia: dichlorek radu-223.....	32

Wykres 12. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg ALP) do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOX; ramię leczenia: placebo. .... 32

Wykres 13. Dopasowanie parametrycznych krzywych TSRE do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOX; ramię leczenia: dichlorek radu-223. .... 33

Wykres 14. Dopasowanie parametrycznych krzywych TSRE do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOX; ramię leczenia: placebo. .... 33

Wykres 15. Dopasowanie parametrycznych krzywych OS do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych uprzednio leczonych DOX; ramię leczenia: dichlorek radu-223..... 35

Wykres 16. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg PSA) do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych uprzednio leczonych DOX; ramię leczenia: dichlorek radu-223. .... 36

Wykres 17. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg ALP) do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych uprzednio leczonych DOX; ramię leczenia: dichlorek radu-223. .... 36

Wykres 18. Dopasowanie parametrycznych krzywych TSRE do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych uprzednio leczonych DOX; ramię leczenia: dichlorek radu-223..... 37

Wykres 19. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji (na dzień 13 marca 2014 roku). .... 45

Wykres 20. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (na dzień 14 marca 2014 rok). .... 90

..... 93

..... 94

..... 95

..... 97

..... 98

..... 100

..... 101

..... 102

..... 103

[Redacted]	113
[Redacted]	116
[Redacted]	119
[Redacted]	122
[Redacted]	125
[Redacted]	128
[Redacted]	131
[Redacted]	134

Wykres 38. Estymator Kaplana-Meiera OS – badanie ALSYMPCA; populacja pacjentów wcześniej nieleczonych DOX..... 150

Wykres 39. Estymator Kaplana-Meiera OS – badanie ALSYMPCA; populacja pacjentów uprzednio leczonych DOX..... 150

Wykres 40. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru PSA) – badanie ALSYMPCA; populacja pacjentów wcześniej nieleczonych DOX. .... 150

Wykres 41. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru PSA) – badanie ALSYMPCA; populacja pacjentów uprzednio leczonych DOX..... 151

Wykres 42. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru ALP) – badanie ALSYMPCA; populacja pacjentów wcześniej nieleczonych DOX. .... 152

Wykres 43. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru ALP) – badanie ALSYMPCA; populacja pacjentów uprzednio leczonych DOX..... 152

Wykres 44. Estymator Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia SRE – badanie ALSYMPCA; populacja pacjentów wcześniej nieleczonych DOX. .... 153

Wykres 45. Estymator Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia SRE – badanie ALSYMPCA; populacja pacjentów uprzednio leczonych DOX..... 153