

Zytiga[®] (abirateron)

w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel

Analiza ekonomiczna

Wersja 1.2

Kraków 2012

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.2 – ostatnia aktualizacja dnia 25 lipca 2012 r.

Spis treści

Streszczenie	6
Wykaz skrótów.....	9
Zgodność z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	11
1. Analiza ekonomiczna.....	13
1.1 Cel analizy	14
1.2 Metodyka.....	14
1.2.1 Wprowadzenie.....	14
1.2.2 Populacja	15
1.2.3 Interwencja.....	15
1.2.4 Komparatory.....	16
1.2.5 Miara efektów zdrowotnych w modelu	18
1.2.6 Próg kosztowej efektywności technologii medycznych w Polsce	18
1.2.7 Perspektywa analizy	19
1.2.8 Horyzont czasowy analizy.....	19
1.2.9 Dyskontowanie	19
1.2.10 Technika analityczna.....	20
1.2.11 Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS).....	20
1.2.12 Model kosztów-użyteczności abirateronu.....	20
1.2.13 Założenia i dane wejściowe modelu.....	24
1.2.13.1 Modelowanie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS)25	
1.2.13.1.1 Przeżycie całkowite (OS).....	26
1.2.13.1.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	28
1.2.13.2 Użyteczności stanów zdrowia.....	31
1.2.13.2.1 Przegląd systematyczny	31
1.2.13.2.2 Wartości przyjęte w modelu	37
1.2.13.3 Ocena kosztów i zużytych zasobów.....	39
1.2.13.3.1 Porównywane interwencje	41
1.2.13.3.1.1 Abirateron (Zytiga®)	41
1.2.13.3.1.2 Glikokortykosteroidy (prednizon/prednizolon)	42
1.2.13.3.2 Podanie leków	43
1.2.13.3.3 Leczenie działań niepożądanych	43
1.2.13.3.4 Diagnostyka i monitorowanie leczenia	44

1.2.13.3.5	Leczenie towarzyszące i terapia objawowa w okresie wolnym od progresji (PFS)	48
1.2.13.3.6	Leczenie w okresie po wystąpieniu progresji choroby (PPS)	49
1.2.13.3.7	Opieka terminalna	51
1.2.14	Walidacja modelu	53
1.2.15	Jednokierunkowa (deterministyczna) analiza wrażliwości	53
1.2.16	Wielokierunkowa analiza scenariuszy – optymistycznego i pesymistycznego	54
1.3	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dla abirateronu	56
1.3.1	Metodyka	56
1.3.1.1	Cel	56
1.3.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych	56
1.3.1.3	Źródła danych wtórnych	56
1.3.1.4	Kryteria włączania i wykluczania analiz ekonomicznych	57
1.3.2	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	57
1.4	Wyniki analizy ekonomicznej: Abirateron vs leczenie wyłącznie objawowe (BSC)	59
1.4.1	Analiza podstawowa	59
1.4.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	60
1.4.1.1.1	Perspektywa wspólna płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy	60
1.4.1.1.2	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	61
1.4.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	63
1.4.1.2.1	Perspektywa wspólna płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy	63
1.4.1.2.2	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	64
1.4.1.3	Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	65
1.4.1.4	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	67
1.4.2	Analiza kosztów-efektywności (CEA)	68
1.4.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	68
1.4.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	69
1.4.3	Analiza wrażliwości	69
1.4.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	69
1.4.3.1.1	Perspektywa wspólna płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy	69
1.4.3.1.2	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	73
1.4.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	76
1.4.3.2.1	Perspektywa wspólna płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy	76

1.4.3.2.2	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	80
1.4.4	Analiza scenariuszy: optymistycznego i pesymistycznego	83
1.5	Dyskusja	84
1.6	Ograniczenia analizy	88
1.7	Wnioski końcowe	89
2.	Piśmiennictwo	90
3.	Załączniki	96
3.1	Funkcje przeżycia	97
3.2	Ceny leków i świadczeń	104
3.2.1	Leki umieszczone w wykazie leków refundowanych	104
3.2.2	Leki finansowane w ramach chemioterapii niestandardowej	105
3.2.3	Kalkulacja średniego kosztu leków przeciwbólowych	105
3.2.4	Kalkulacja kosztu dalszej chemioterapii (powtórna terapia docetakselem u 30% chorych)	106
3.2.4.1	Koszty docetakselu	106
3.2.4.2	Stosowanie G-CSF w profilaktyce pierwotnej neutropenii z powikłaniami	108
3.2.4.3	Podanie chemioterapii	111
3.2.4.4	Leczenie działań niepożądanych	111
3.2.4.5	Zestawienie łączne	114
3.2.5	G-CSF	115
3.2.6	Radioterapia paliatywna	115
3.2.7	Wycena grup JGP uwzględnionych w analizie	116
3.2.8	Preparaty docetakselu umieszczone w wykazie leków stosowanych w chemioterapii	116
3.3	Wartości punktów rozliczeniowych	118
3.3.1	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	118
3.3.2	Opieka paliatywna i hospicyjna	121
3.4	Wyniki ankiety dotyczącej standardów leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w Polsce	126
3.5	Spis tabel	133
3.6	Spis wykresów	136
3.7	Wkład autorów w opracowanie raportu	137

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności produktu leczniczego Zytiga® (abirateron) stosowanego w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii opartej na docetakselu, w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej.

Metodyka

Analizę wykonano w oparciu o model farmakoekonomiczny kosztów-użyteczności, udostępnione przez podmiot odpowiedzialny, dostosowane do warunków polskich w zakresie oceny kosztów i zużytych zasobów. Parametry kliniczne przyjęte w modelach oceniono pod kątem zgodności z wykonaną analizą efektywności klinicznej abirateronu (*Aestimo 2012*) oraz przeglądem systematycznym badań użyteczności stanów zdrowia zaawansowanego RGK.

W adaptacji analizy do warunków polskich wykorzystano dane uzyskane od polskich ekspertów klinicznych (), zebrane w formie ankiety dotyczącej zużycia zasobów i standardów leczenia pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego w polskiej praktyce klinicznej, oraz uwzględniono założenia projektu programu lekowego dla abirateronu w leczeniu II linii opornego na kastrację RGK.

Definicję populacji (zgodną z wnioskowanym programem lekowym) i dobór komparatorów oparto na Analizie Problemu Decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO.

Rozważaną populację stanowią mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu.

Komparator dla abirateronu (stosowanego w skojarzeniu z glikokortykosteroidem – prednizonem

lub prednizonem) stanowi wyłączone leczenie objawowe (BSC), obejmujące stosowanie glikokortykosteroidów, paliatywnej radioterapii, antybiotyków, leków przeciwbólowych oraz innej terapii wspomagającej wg zapotrzebowania chorego. Rozważany komparator odzwierciedla istniejącą praktykę w Polsce – zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych u ok. 60-70% chorych po niepowodzeniu chemioterapii docetakselom dalsze leczenie ogranicza się do postępowania wyłącznie objawowego. Analizę ekonomiczną wykonano techniką kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności.

Główne źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej w analizie stanowiło rejestracyjne badanie RCT III fazy (*COU-AA-301*), w którym grupę kontrolną dla abirateronu (stosowanego w skojarzeniu z prednizonem) stanowiło ramię placebo / prednizon, reprezentatywne dla strategii najlepszego leczenia objawowego (BSC). Badanie *COU-AA-301* było jedyną próbą RCT z udziałem abirateronu, włączoną do równoległe wykonanej analizy efektywności klinicznej leku Zytiga® (*Aestimo 2012*).

W modelu kosztów-użyteczności przyjęto horyzont 10 lat, odpowiadający horyzontowi dożywności. Analizę wykonano w dwóch wariantach – ze wspólnej perspektywy płatników za usługi zdrowotne w Polsce (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy) oraz wyłącznie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i budżetowych (płatnika publicznego).

Dane dotyczące zużywanych zasobów w przebiegu leczenia mCRPC w podziale na okres przed i po progresji choroby uzyskano od polskiego eksperta klinicznego (). Koszty diagnostyki i monitorowania aktywnego leczenia oszacowano w oparciu o projekt programu lekowego dla abirateronu. Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia

i Ministerstwo Zdrowia. Cenę zbytu netto produktu leczniczego Zytiga® [redacted] otrzymano od podmiotu odpowiedzialnego. Koszt za opakowanie abirateronu dla płatnika przyjęto na poziomie urzędowej ceny zbytu, w wysokości [redacted]

[redacted]

[redacted]

Użyteczności stanów zdrowia pochodziły z badania *COU-AA-301* oraz z publikacji odnalezionych w ramach wykonanego przeglądu badań użyteczności stanów zdrowia zaawansowanego RGK. Celem porównania wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych abirateronu w rozważanym wskazaniu.

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych (optymistycznego i pesymistycznego).

Analizę przeprowadzono 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. „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 2012*).

Wyniki

Analiza podstawowa

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów u mężczyzn, a dane historyczne oraz prognozy zachorowalności na najbliższe lata wskazują na systematyczny wzrost zachorowalności na RGK w Polsce. Standardowy schemat leczenia pierwszej linii chorych z opornym na kastrację, przerzutowym RGK stanowi chemioterapia oparta na docetakselu, jednak możliwości aktywnego leczenia chorych z progresją po pierwszoliniowej terapii docetakselem były dotychczas ograniczone. Najczęstszym sposobem postępowania w tej grupie chorych pozostaje le-

czenie wyłącznie objawowe (BSC); u części pacjentów z dobrą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie możliwe jest powtórne zastosowanie docetakselu, jednak wiarygodność dowodów skuteczności reterapii jest ograniczona do niekontrolowanych, w większości retrospektywnych badań klinicznych o niewielkiej liczebności próby. W ostatnim czasie opracowano dwa nowe leki – abirateron oraz kabazitaksel, których zastosowanie prowadzi do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego względem dotychczasowego standardu leczenia po niepowodzeniu docetakselu.

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności wskazują, że terapia z zastosowaniem abirateronu wraz z leczeniem objawowym jest bardziej skuteczna od wyłącznej terapii objawowej, a dodatkowy dyskontowany efekt zdrowotny przypadający na jednego chorego wynosi [Redacted]

[Redacted text block]

Wykaz skrótów

AES	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASDK	ambulatoryjne świadczenia diagnostyczne kosztochłonne
BPI	Krótki inwentarz bólu (z ang. <i>Brief Pain Inventory</i>)
BSA	obszar powierzchni ciała (z ang. <i>Body Surface Area</i>)
BSC	najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>Best supportive care</i>)
CEA	analiza koszty-efektywność (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>) lub (w statystyce bayesowskiej) przedział wiarygodności (z ang. <i>credible interval</i>)
CRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Castration resistant prostate cancer</i>)
CUA	analiza koszty-użyteczność (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (z ang. <i>defined daily dose</i>)
EORTC QLQ C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>
FACT-P	Kwestionariusz czynnościowej oceny terapii nowotworów – rak prostaty (z ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i>)
G-CSF	czynnik pobudzający kolonie granulocytów (z ang. <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>)
HD	hospicjum domowe
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HS	hospicjum stacjonarne
HRPC	hormonooporny rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Hormone-Refractory Prostate Cancer</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	<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>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (z ang. <i>luteinizing-hormone-releasing hormone</i>)
LYG	zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i>)
mCRPC	Przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. <i>metastatic castration resistant prostate cancer</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Clinical Excellence
OMP	Oddział medycyny paliatywnej
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>)
p.c.	powierzchnia ciała
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	<i>P – population, I – intervention, C – comparison, O – outcome</i>

PKB	Produkt Krajowy Brutto
PMP	Poradnia medycyny paliatywnej
PPS	Przeżycie po wystąpieniu progresji choroby (z ang. <i>post-progression survival</i>)
PORPUS	<i>Patient Oriented Prostate Utility Scale</i>
PSA	antygen specyficzny dla raka gruczołu krokowego (z ang. <i>prostate-specific antigen</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
QWB	skala jakości dobrostanu (z ang. <i>Quality-of-Well-being</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RGK	Rak gruczołu krokowego
RM	Rezonans magnetyczny
RS	Metoda pomiaru użyteczności za pomocą skali mianowanej (z ang. <i>Rating Scale</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SF-36	<i>Short Form Health Survey 36</i>
SG	Metoda loterii pomiaru użyteczności (z ang. <i>Standard Gamble</i>)
SREs	Zdarzenia związane z układem kostno-szkieletowym (z ang. <i>skeletal-related events</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TTO	Metoda handlowania czasem (z ang. <i>Time Trade Off</i>)

Zgodność z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
§ 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 1.4.1
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 1.4.3
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 1.3
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:	Tabela 19, Tabela 21, Tabela 23, Tabela 25
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	jw.
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	jw.
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Tabela 20, Tabela 22, Tabela 24, Tabela 26
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;	jw.
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 prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdziały: 1.4.1.1.1, 1.4.1.1.2, 1.4.1.2.1, 1.4.1.2.2
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;	Tabela 27
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;	Tabela 28 oraz szczegółowo w Rozdziale 1.2.13
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.	Dostarczono arkusz kalkulacyjny programu Microsoft Excel
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.	nie dotyczy
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.	nie dotyczy
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;	Rozdział 1.4.1.1
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdział 1.4.1.2
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	nie dotyczy

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;	jw.
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;	jw.
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.	jw.
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.	Rozdział 1.2.9
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 1.2.13.2.1
9. Analiza wrażliwości zawiera:	
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 1.2.15
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Tabela 16 oraz szczegółowo w Rozdziale 1.2.13
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.	Tabela 31, Tabela 32, Tabela 33, Tabela 34
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdziały: 1.4.1.1.2, 1.4.1.2.2
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdziały: 1.4.1.1.1, 1.4.1.2.1
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 1.2.8
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdziały: 1.2.13.2.1, 1.3

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1 Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztów produktu leczniczego Zytiga® (abirateron) stosowanego w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC, z ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*) po niepowodzeniu uprzedniej chemioterapii docetakselem, w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej.

1.2 Metodyka

1.2.1 Wprowadzenie

Analizę ekonomiczną abirateronu wykonano w oparciu o model farmakoekonomiczny przygotowany w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Excel, udostępniony przez podmiot odpowiedzialny z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Model kosztów-użyteczności (*Abiraterone Cost-effectiveness Model; United BioSource Corporation*) został wykorzystany między innymi w raporcie HTA dla abirateronu (*NICE STA Abiraterone 2012*), na podstawie którego agencja NICE wydała pozytywną rekomendację odnośnie zasadności stosowania abirateronu w Anglii i Walii (*NICE TA259 2012*).

Zachowując oryginalną strukturę oraz część założeń i wartości parametrów modelu centralnego, model adaptowano do warunków polskich w zakresie oceny kosztów i zużytych zasobów. Parametry kliniczne przyjęte w modelach oceniono pod kątem zgodności z wykonaną analizą efektywności klinicznej abirateronu (*Aestimo 2012*) oraz przeglądem systematycznym badań użyteczności stanów zdrowia zaawansowanego raka gruczołu krokowego (RGK; zob. Rozdział 1.2.13.2.1).

[REDACTED]

[REDACTED] Uwzględniono także założenia projektu programu lekowego dla abirateronu stosowanego w leczeniu II linii opornego na kastrację RGK, dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny (*PPL Zytiga 2012*).

Analizę farmakoekonomiczną przeprowadzono 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. „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 2012*).

W modelowaniu posłużono się standardowymi metodami biostatystycznymi i epidemiologicznymi. Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych (optymistycznego i pesymistycznego). Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych rozdziałach raportu.

Definicję populacji (zgodną z wnioskowanym programem lekowym) i dobór komparatorów oparto na Analizie Problemu Decyzyjnego (Aestimo 2012), wykorzystując założenia schematu PICO.

1.2.2 Populacja

Populację wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem abirateronu stanowią dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC), u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Określona populacja jest zgodna z aktualnie zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Zytiga® (ChPL Zytiga 2012).

1.2.3 Interwencja

Produkt leczniczy Zytiga® zawierający substancję czynną abirateron jest wskazany do leczenia, w skojarzeniu z glikokortykosteroidem (prednizonem lub prednizolonem), opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produkt leczniczy Zytiga® należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką (10 mg na dobę) prednizonu lub prednizolonu (ChPL Zytiga 2012).

Abirateron jest na chwilę obecną finansowany ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach programu chemioterapii niestandardowej (NFZ 28/2012). Zasadność dalszego finansowania produktu Zytiga® w ramach chemioterapii niestandardowej była przedmiotem oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel”, przeprowadzonej w 2012 roku przez Agencję Oceny Technologii Medycznych. Zgodnie z Rekomendacją Prezesa AOTM z dnia 18 czerwca 2012 roku, nie jest rekomendowane usunięcie ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany jego sposobu finansowania do czasu uruchomienia odpowiedniego programu lekowego (RP AOTM 27/2012). W ocenie Prezesa Agencji, przedmiotowa technologia medyczna jest „efektywna klinicznie i wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa”. Prezes Agencji uważa za zasadne „pozostawienie wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej na wykazie świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach pro-

gramu chemioterapii niestandardowej”, a „docelowo, zasadne wydaje się rozważenie utworzenia odpowiedniego programu lekowego w miejsce istniejącego schematu finansowania świadczeń w ramach procedury chemioterapia niestandardowa” (RP AOTM 27/2012).

1.2.4 Komparatory

Podstawowy komparator dla terapii abirateronem (stosowanym w skojarzeniu z glikokortykosteroidem – prednizonem lub prednizolonem) w analizie stanowiło wyłączone leczenie objawowe (BSC), obejmujące stosowanie glikokortykosteroidów, paliatywnej radioterapii, antybiotyków, leków przeciwbólowych oraz innej terapii wspomagającej wg zapotrzebowania chorego. [REDACTED]

[REDACTED] Grupa kontrolna wobec abirateronu, obejmująca stosowanie placebo, prednizonu i dodatkowego postępowania objawowego, w rejestracyjnym randomizowanym badaniu III fazy *COU-AA-301* jest reprezentatywna dla strategii najlepszej terapii objawowej (BSC).

U części chorych z progresją mCRPC, u których wykazano dobrą odpowiedź na pierwotną chemioterapię docetakselem, można rozważyć powtórny terapię docetakselem w skojarzeniu ze steroidami. Według opinii eksperta, w warunkach polskich postępowanie to dotyczy około 30% chorych z postępem choroby po chemioterapii pierwszej linii. Jednocześnie dowody kliniczne dotyczące skuteczności reterapii docetakselem w populacji chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego są ograniczone do retrospektywnych i prospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (*Eymard 2010, Loriot 2010, Di Lorenzo 2011; Kao 2011, Buonerba 2010*), wskutek czego nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnej oceny efektywności klinicznej abirateronu względem docetakselu (*Aestimo 2012*). Ponadto wskazania do ponownego stosowania docetakselu ograniczają się w praktyce do wybranych grup chorych, którzy odnieśli korzyści z poprzedniego rzutu terapii, tj. u których w trakcie leczenia nie wystąpiła progresja choroby oraz nieakceptowalne działania niepożądane, podczas gdy abirateron jest wskazany zarówno u chorych z progresją w trakcie, jak i po zakończeniu leczenia docetakselem. W związku z powyższymi zastrzeżeniami przeprowadzenie porównawczej analizy kosztów-efektywności abirateronu i docetakselu nie było możliwe.

Zgodnie z opinią eksperta, udziału innych dostępnych strategii aktywnego leczenia drugiej linii mCRPC, tj. chemioterapii opartej na mitoksantronie lub kabazytakselu (oba leki stosowane w skoja-

rzeniu z glikokortykosteroidami) są niewielkie i wynoszą od 1-2% do 10% (mitoksantron) i 2-5% (kabazytaksel).

Kabazytaksel (produkt leczniczy Jevtana®) stanowi – podobnie jak Zytiga® – nową opcję terapeutyczną w populacji chorych z mCRPC uprzednio leczonych docetakselem, o wykazanym istotnym wpływie na przeżycie całkowite w ramach wiarygodnego badania RCT III fazy *TROPIC (de Bono 2010)*. Dotychczasowa niska dostępność do leczenia kabazytakselem w Polsce wynika z ograniczeń w finansowaniu terapii do indywidualnych zgód płatnika w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

W dniu 25 czerwca 2012 roku Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał rekomendację nr 28/2012 w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: „*Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel*”, uznając „*za zasadne usunięcie, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej*”. W uzasadnieniu Prezes informuje: „*niewielkie wydłużenie wskaźników przeżycia wobec wysokiego ryzyka działań niepożądanych (powikłania o znacznym nasileniu i stanowiące zagrożenie życia) oraz wysoki koszt terapii uzasadniają usunięcie przedmiotowej technologii medycznej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej*”, a także, że nie ma podstaw do finansowania ze środków publicznych przedmiotowej technologii, podkreślając niski profil bezpieczeństwa terapii kabazytakselem oraz brak udokumentowania korzystnego wpływu leku na wskaźniki jakości życia chorych. Dodatkowo podano, że opublikowane rekomendacje finansowe poszczególnych krajów są negatywne z powodu braku efektywności kosztowej przedmiotowej terapii (*RP AOTM 28/2012*). W szczególności, agencja NICE nie rekomenduje stosowania kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu mHRPC po niepowodzeniu uprzedniej chemioterapii opartej na docetakselu w Anglii i Walii (*NICE TA255 2012*).

Biorąc pod uwagę ograniczoną dostępność do terapii kabazytakselem w Polsce oraz negatywną rekomendację AOTM odnośnie zasadności finansowania leku Jevtana® w ramach programu chemioterapii niestandardowej, w analizie ekonomicznej odstąpiono od przeprowadzenia porównania abirateronu z kabazytakselem.

Mitoksantron jest finansowany z budżetu płatnika wyłącznie w trybie importu docelowego (*NFZ 43/2012*). Brak powszechnego stosowania mitoksantronu w Polsce potwierdza opinia eksperta zarządcy w analizie ekonomicznej dotyczącej leczenia RGK z zastosowaniem bikalutamidu, flutamidu,

gosereliny, leuproreliny i tryptoreliny, przygotowanej na zlecenie Agencji Oceny Technologii Medycznych, w konsekwencji czego nie uwzględniono mitoksantronu jako opcji terapeutycznej opornego na kastrację RGK w warunkach polskich (*HTA Consulting 2010, RP AOTM 9/2011, RP AOTM 10/2011, RP AOTM 11/2011, RP AOTM 12/2011, RP AOTM 13/2011*). Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących abirateron z mitoksantronem, jak również badań RCT ze wspólnym komparatorem w populacji chorych uprzednio leczonych docetakselem, pośrednia ocena skuteczności abirateronu względem mitoksantronu była możliwa jedynie przy uwzględnieniu badań porównawczych mitoksantronu względem leczenia objawowego w populacji chorych uprzednio nieleczonych docetakselem (I linia chemioterapii), co istotnie zmniejszało wiarygodność otrzymanych wyników (*Aestimo 2012*). Biorąc pod uwagę wymienione ograniczenia porównawczej analizy skuteczności klinicznej oraz brak rutynowego stosowania mitoksantronu w rozważanym wskazaniu w Polsce, w analizie nie przeprowadzono porównawczej oceny opłacalności abirateronu względem mitoksantronu.

1.2.5 Miara efektów zdrowotnych w modelu

Podstawową jednostkę wyników zdrowotnych w analizie porównawczej abirateronu z BSC (strategia odpowiadająca grupie placebo + prednizon w badaniu *COU-AA-301*), stanowiły lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years, QALY*). Przyjęta miara efektu jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych w Polsce (*AOTM 2010*) oraz z treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących analiz HTA uwzględnionych we wnioskach refundacyjnych (*MZ 2012*). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), wyrażającego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania leczenia abirateronem zamiast porównywanego komparatora. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla porównania dwóch opcji terapeutycznych A i B stanowi iloraz różnicy kosztów () oraz wyników zdrowotnych () obu strategii, tj. wyraża się wzorem:

$$\frac{\text{Koszt}_B - \text{Koszt}_A}{\text{Wynik}_B - \text{Wynik}_A}$$

Dodatkową miarą efektu zdrowotnego dla porównania abirateronu z najlepszym BSC były zyskane lata życia (ang. *life-years gained, LYG*).

1.2.6 Próg kosztowej efektywności technologii medycznych w Polsce

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

czenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca do 31.11.2012 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 99 543 zł (*AOTM 2012*).

1.2.7 Perspektywa analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia [NFZ] oraz pacjenta);
- wyłącznie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

1.2.8 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych, w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta (*AOTM 2010*). Biorąc pod uwagę krótki oczekiwany czas przeżycia chorych z zaawansowanym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego po niepowodzeniu terapii docetakselem (mediana przeżycia całkowitego w kluczowym badaniu RCT dla abirateronu nie przekraczała 16 miesięcy w żadnym z ocenianych ramion leczenia), w analizie podstawowej kosztów-użyteczności przyjęto horyzont 10 lat jako odpowiadający horyzontowi dożywności. Z uwagi na konieczność ekstrapolacji wyników skuteczności klinicznej poza horyzont analizy przeżycia całkowitego badania RCT stanowiącego źródło danych w modelu, analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono dodatkowo w horyzoncie 20,2 miesięcy, tj. mediany okresu obserwacji w ocenie przeżycia całkowitego w badaniu *COU-AA-301*.

1.2.9 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto roczną stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (*AOTM 2010*), a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- Koszty i wyniki zdrowotne: 5%;
- koszty: 5%, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

1.2.10 Technika analityczna

Porównawczą analizę abirateronu z podstawowym komparatorem w analizie (BSC) przeprowadzono w ramach analizy kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA). Jako, że dodatkową miarę wyniku zdrowotnego stanowiły zyskane lata życia, równoległe wykonano analizę kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis*, CEA).

Wybór analizy kosztów-użyteczności w rozważanym przypadku jest uzasadniony istotnym wpływem rozważanego problemu zdrowotnego na długość i jakość życia chorych oraz istotnymi statystycznie różnicami między porównywanymi opcjami terapeutycznymi w zakresie głównego punktu końcowego – przeżycia całkowitego (OS).

1.2.11 Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS)



1.2.12 Model kosztów-użyteczności abirateronu

Analizę kosztów-użyteczności abirateronu wykonano w oparciu o model farmakoekonomiczny skonstruowany w programie Microsoft Excel (*Abiraterone Cost-effectiveness Model*; United BioSource Corporation), udostępniony przez podmiot odpowiedzialny z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Zachowując strukturę oraz większość założeń modelu centralnego, w analizie uwzględniono polską praktykę kliniczną związaną z leczeniem RGK, polskie dane dotyczące zużycia zasobów

oraz kosztów jednostkowych. Dane dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych interwencji w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) pochodziły z równoległe wykonanej analizy efektywności klinicznej opartej na przeglądzie systematycznym badań RCT (*Aestimo 2012*). Na potrzeby adaptacji wykonano także systematyczne wyszukiwanie danych dotyczących użyteczności wyróżnionych w modelu stanów zdrowotnych w przebiegu opornego na kastrację RGK.

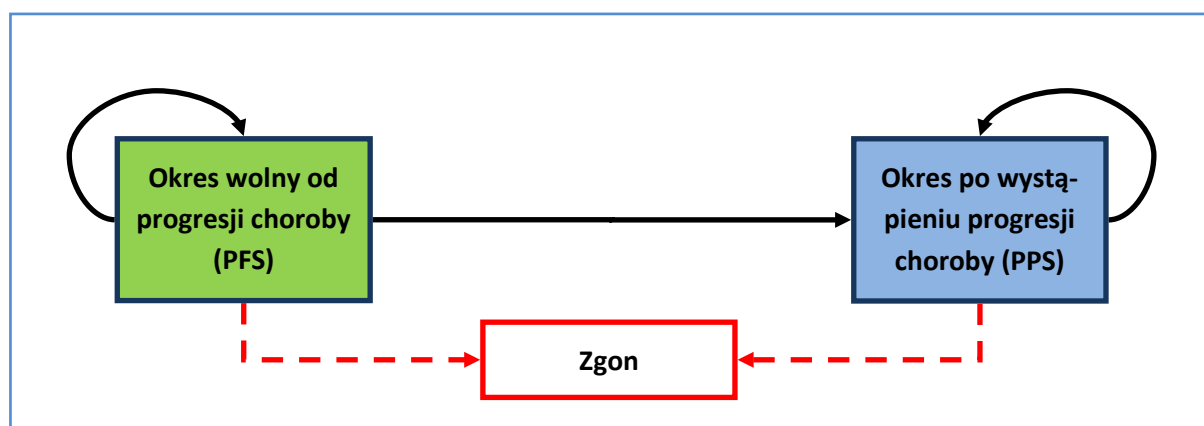
Przeprowadzenie modelowania w analizie ekonomicznej abirateronu wynikało z konieczności ekstrapolowania wyników poza okres obserwacji badań klinicznych stanowiących źródło danych dotyczących skuteczności porównywanych strategii leczenia RGK. Okres obserwacji w badaniach klinicznych w populacjach onkologicznych z przyczyn praktycznych rzadko zamyka się w momencie zgonu ostatniego obserwowanego pacjenta, przez co konieczne jest modelowanie dalszego przebiegu krzywej przeżycia.

W modelu wyróżniono trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne:

- okres wolny od progresji choroby (PFS);
- okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS, z ang. *post-progression survival*);
- zgon.

Na poniższym diagramie przedstawiono schemat trójstanowego modelu progresji przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC).

Wykres 1. Schemat standardowego modelu progresywnego przebiegu zaawansowanego nowotworu z trzema stanami.



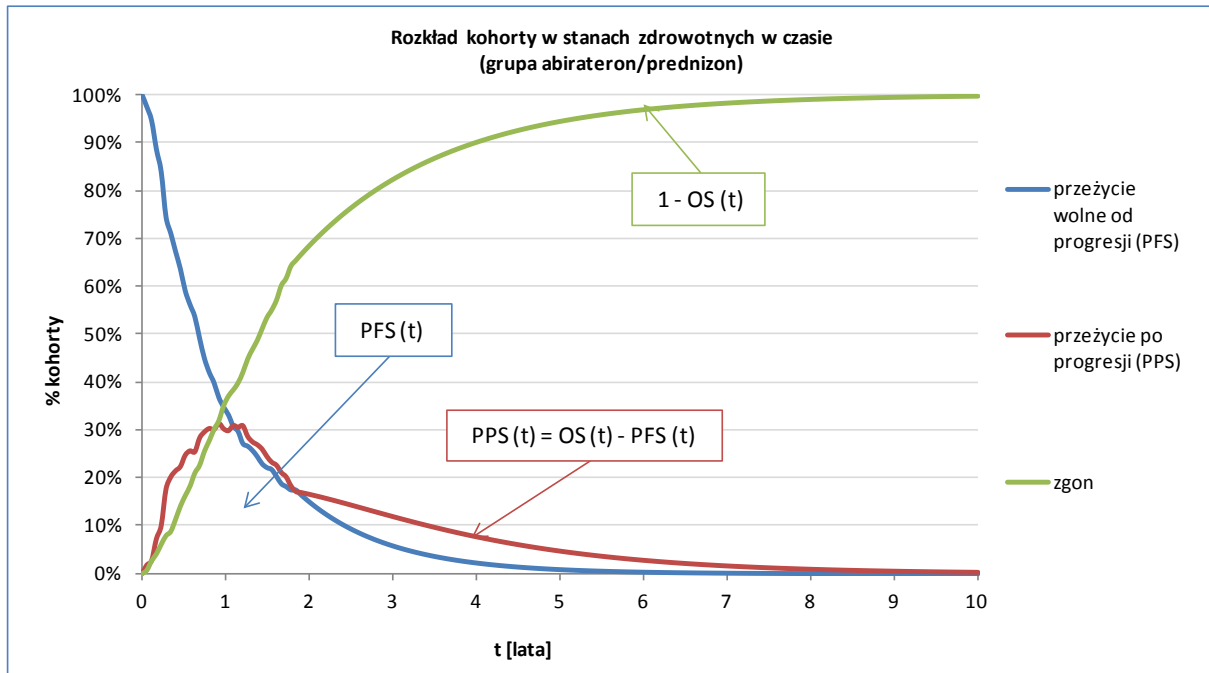
Długość cyklu w modelu ustalono na 21 dni, co odpowiada częstości stosowania chemioterapii zaawansowanego RGK (mimo, że w niniejszej analizie kosztów-użyteczności nie rozważano schematów chemioterapii, w dostarczonym przez podmiot odpowiedzialny centralnym modelu kosztów-użyteczności uwzględniono dodatkowo możliwość porównania abirateronu z mitoksantronem). Przy-

jęty cykl uznano za odpowiadający charakterystyce procesu chorobowego oraz wystarczający do uchwycenia zmian w kosztach i wynikach zdrowotnych między porównywanymi strategiami. W analizie zastosowano korektę połowy cyklu. Modelowanie przeprowadzono na poziomie kohortowym, co oznacza, że pacjenci znajdujący się w tym samym stanie zdrowotnym stanowią homogeniczną kohortę o wspólnej charakterystyce klinicznej, jednakowych cyklicznych kosztach i wynikach zdrowotnych. Podstawowa analiza miała charakter deterministyczny, tj. wszystkie parametry wejściowe modelu przyjmowały ustalone, pojedyncze wartości (dla odróżnienia, w analizach probabilistycznych wartości parametrów modelu są losowane z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa w wielu powtórzeniach symulacji).

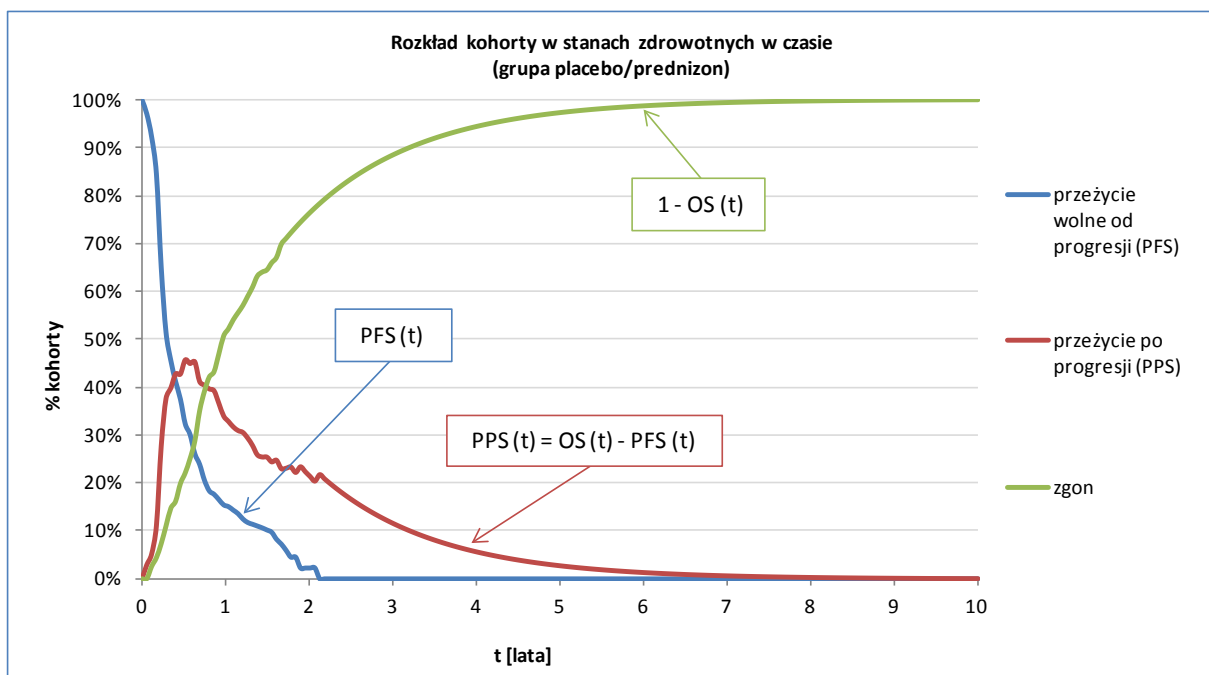
Stanem wyjściowym modelu, w którym początkowo znajdują się wszyscy chorzy z mCRPC rozpoczynający leczenie po niepowodzeniu terapii docetaksem, jest okres wolny od progresji choroby (PFS). W każdym kolejnym cyklu pacjenci mogą przejść do stanu progresji choroby (PPS) lub zgonu zgodnie z przebiegiem krzywych przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS). W odróżnieniu od klasycznych modeli Markowa, w niniejszym modelu nie posługiwano się prawdopodobieństwami przejść między stanami. Do obliczenia kosztów oraz wyników zdrowotnych w każdym ze stanów zdrowotnych wymagany i wystarczający jest rozkład pacjentów z łącznej kohorty modelu w poszczególnych stanach zdrowotnych w danej chwili czasu (w cyklu). Rozkład ten wyznaczano bezpośrednio z krzywych przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS), dopasowanych dla każdego ramienia leczenia w oparciu o dane eksperymentalne z randomizowanego badania *COU-AA-301*. Odsetek pacjentów przebywających w stanie bez progresji w danym cyklu t wyznaczano z krzywych skumulowanego przeżycia wolnego od progresji $PFS(t)$. Odsetek pacjentów znajdujących się w stanie zgonu wyznaczano z krzywej OS jako dopełnienie tej krzywej do jedności, natomiast proporcję pacjentów w stanie po wystąpieniu progresji obliczano jako różnicę między skumulowanym przeżyciem całkowitym $OS(t)$ i skumulowanym przeżyciem wolnym od progresji $PFS(t)$. Alternatywna, charakterystyczna dla modeli Markowa metoda kalkulacji rozkładu kohorty w poszczególnych stanach, polegająca na wyznaczeniu macierzy przejścia między stanami, wiązałaby się z koniecznością obliczenia prawdopodobieństw przejść między każdą parą stanów. Jako że dane z analizy przeżycia w badaniach klinicznych nie pozwalają zwykle na rozdzielenie ryzyka zgonu w okresie przed i po progresji choroby, wyznaczenie prawdopodobieństw przejść ze stanów PFS i PPS do zgonu wymaga przyjęcia dodatkowych, nie zawsze możliwych do weryfikacji założeń. Przyjęty w niniejszej analizie sposób kalkulacji rozkładu chorych w stanach, oparty bezpośrednio na przebiegu krzywych przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego, pozwala zatem uniknąć dodatkowych założeń bez zmniejszenia precyzji oszacowań.

Odsetki kohorty pacjentów przebywających w poszczególnych stanach modelu w kolejnych cyklach horyzontu czasowego zobrazowano na poniższym wykresie, oddzielnie dla strategii leczenia abirateronem (w skojarzeniu z prednizonem) oraz wyłącznego leczenia objawowego (grupa placebo/prednizon w badaniu COU-AA-301).

Wykres 2. Rozkład kohorty w stanach modelu wyznaczany krzywymi OS i PFS (abirateron/prednizon).



Wykres 3. Rozkład kohorty w stanach modelu wyznaczany krzywymi OS i PFS (placebo/prednizon).



Średni czas przebywania pacjenta w poszczególnych stanach zdrowotnych modelu można interpretować jako pole pod odpowiednią krzywą przedstawioną na wykresie. Przebieg krzywej skumulowanego prawdopodobieństwa zgonu wskazuje na zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy – w obu porównywanych ramionach leczenia 10-letnie odsetki przeżycia całkowitego są bliskie zeru.

Do wyróżnionych stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty oraz użyteczności. Koszty mogły być zależne (np. koszty aktywnego leczenia, koszty monitorowania w programie) lub niezależne (np. koszty w stanie po progresji, koszty opieki terminalnej) od stosowanej interwencji. Użyteczności były zależne od stanu zdrowotnego oraz – dla stanu PFS – dodatkowo od rodzaju otrzymywanego leczenia. Całkowite koszty dla poszczególnych ramion modelu obliczano jako sumę – liczoną według 21-dniowych cykli w 10-letnim horyzoncie – dyskontowanych kosztów przypisanych dla danego stanu, ważonych rozkładem kohorty w poszczególnych stanach w danym cyklu. W analogiczny sposób obliczano łączny efekt zdrowotny zgromadzony w horyzoncie dożywotnym w poszczególnych ramionach modelu.

1.2.13 Założenia i dane wejściowe modelu

W modelu kosztów-użyteczności abirateronu wyróżniono następujące parametry wejściowe, szczegółowo opisane w kolejnych podrozdziałach analizy:

- Koszty i zużyte zasoby:
 - koszty leków;
 - schemat dawkowania leków (dawka jednorazowa, częstość stosowania i czas trwania leczenia);
 - parametry związane ze zużyciem leku (powierzchnia ciała, masa ciała chorego);
 - ceny jednostkowe leków;
 - koszty podania leków;
 - koszty diagnostyki i monitorowania terapii w programie;
 - cykliczne koszty w stanach zdrowotnych (włączając leczenie objawowe, inne leki towarzyszące, wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje);
 - okres wolny od progresji choroby;
 - okres po wystąpieniu progresji choroby;
 - koszt opieki terminalnej w schyłkowym okresie życia;
- Skuteczność kliniczna:
 - Prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego (OS);
 - Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji (PFS);
- Użyteczności stanów zdrowia:

- użyteczność podstawowa dla mCRPC;
- wzrost użyteczności w okresie leczenia abirateronem;
- użyteczność w okresie po wystąpieniu progresji choroby;
- Dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych;
- Inne parametry i założenia dotyczące: struktury modelu, populacji, horyzontu czasowego modelu, ekstrapolacji efektu zdrowotnego.

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

1.2.13.1 Modelowanie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS)

Skonstruowany model farmakoekonomiczny obejmuje trzy stany zdrowotne: okres wolny od progresji choroby (PFS), okres po wystąpieniu progresji choroby do śmierci (PPS) oraz zgon. Ustalenie rozkładu kohorty modelu w poszczególnych stanach w każdym trzytygodniowym cyklu wymaga zatem znajomości przebiegu funkcji przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji dla każdej z porównywanych strategii leczenia CRPC (zob. także Rozdział 1.2.12). W analizie rozważono kilka alternatywnych technik modelowania przeżycia – z bezpośrednim wykorzystaniem estymatorów Kaplana-Meiera i ekstrapolacją parametryczną poza horyzont badania RCT, bądź metod w pełni parametrycznych.

Podstawowe kryterium włączenia do badania *COU-AA-301* stanowiła progresja w trakcie lub po zakończeniu terapii docetakselem, przy czym dopuszczone było zastosowanie jednego lub dwóch schematów chemioterapii (przy czym wielokrotne powtórzenie terapii docetakselem traktowano jako jeden schemat leczenia). Łącznie 70% chorych uczestniczących w badaniu *COU-AA-301* otrzymało jeden, a 30% dwa schematy chemioterapii (*de Bono 2011*). Zgodnie z danymi eksperta, dotyczącymi standardów leczenia w Polsce, zastosowanie innego (niż reterapia docetakselem) schematu chemioterapii u chorych leczonych uprzednio docetakselem jest bardzo rzadkie (od 1-2% do 10% leczonych mitoksantronem oraz 2-5% kabazytakselem lub abirateronem w ramach chemioterapii niestandardowej). Docetaksel stanowi ponadto standard chemioterapii pierwszej linii mCRPC, zatem jego zastosowanie w dalszej linii po wcześniejszej chemioterapii nie zawierającej docetakselu jest mało prawdopodobne. W związku z powyższym uznano, że podgrupa badania *COU-AA-301* otrzymująca jedną wcześniejszą linię chemioterapii jest bardziej reprezentatywna dla populacji chorych, którzy będą kwalifikowali się do leczenia abirateronem w warunkach polskich i w konsekwencji, w podstawowym wariancie analizy, uwzględniono dane dotyczące przeżycia (OS i PFS) w podgrupie chorych, którzy otrzymali jeden schemat chemioterapii. Dane dla całkowitej populacji (ITT) badania przyjęto nato-

miast w analizie wrażliwości. Analogiczne założenie przyjęto w analizie kosztów-użyteczności abirateronu w warunkach brytyjskich (*NICE STA Abiraterone 2012*).

1.2.13.1.1 Przeżycie całkowite (OS)

W modelowaniu przeżycia całkowitego wykorzystano estymatory Kaplana-Meiera pochodzące z rejestracyjnego badania RCT III fazy *COU-AA-301*. W analizie uwzględniono dane pochodzące z uaktualnionej analizy przeżycia (mediana okresu obserwacji: 20,2 miesięcy).

Ponieważ u pewnego odsetka chorych w badaniu *COU-AA-301* oceniany punkt końcowy nie wystąpił do chwili zakończenia badania, oszacowanie przeżycia w horyzoncie dożywotnym wymagało ekstrapolacji danych obserwacyjnych poza horyzont badania. W konsekwencji prawdopodobieństwa przeżycia w horyzoncie badania RCT zaczerpnięto bezpośrednio z estymatorów Kaplana-Meiera, natomiast oszacowania ryzyka zgonu w dalszym okresie oparto na parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do istniejących danych obserwacyjnych. W analizie rozważono kilka alternatywnych funkcji parametrycznych, przyjmując w wariancie podstawowym wykładniczą postać „ogona” krzywej, natomiast w analizie wrażliwości – funkcję Weibulla. Z uwagi na występowanie znacznej liczby obserwacji uciętych w końcowym okresie badania, w modelu przyjęto, że z chwilą gdy w każdym z ramion badania liczba pacjentów w grupie ryzyka zmniejszy się do 10% wielkości populacji wyjściowej, bezpośrednio oszacowania przeżycia z krzywych Kaplana-Meiera zostaną zastąpione danymi ekstrapolowanymi (z zastosowaniem funkcji wykładniczej w wariancie podstawowym). Przyjęty próg odcięcia danych obserwacyjnych jest uzasadniony znaczną niepewnością estymatora przeżycia Kaplana-Meiera, związaną z wysokim odsetkiem cenzorowania i niewielką liczbą pacjentów *at risk* w końcowej fazie badania.

Funkcja wykładnicza przeżycia charakteryzuje się stałym w czasie hazardem λ , obliczonym z użyciem wzoru:

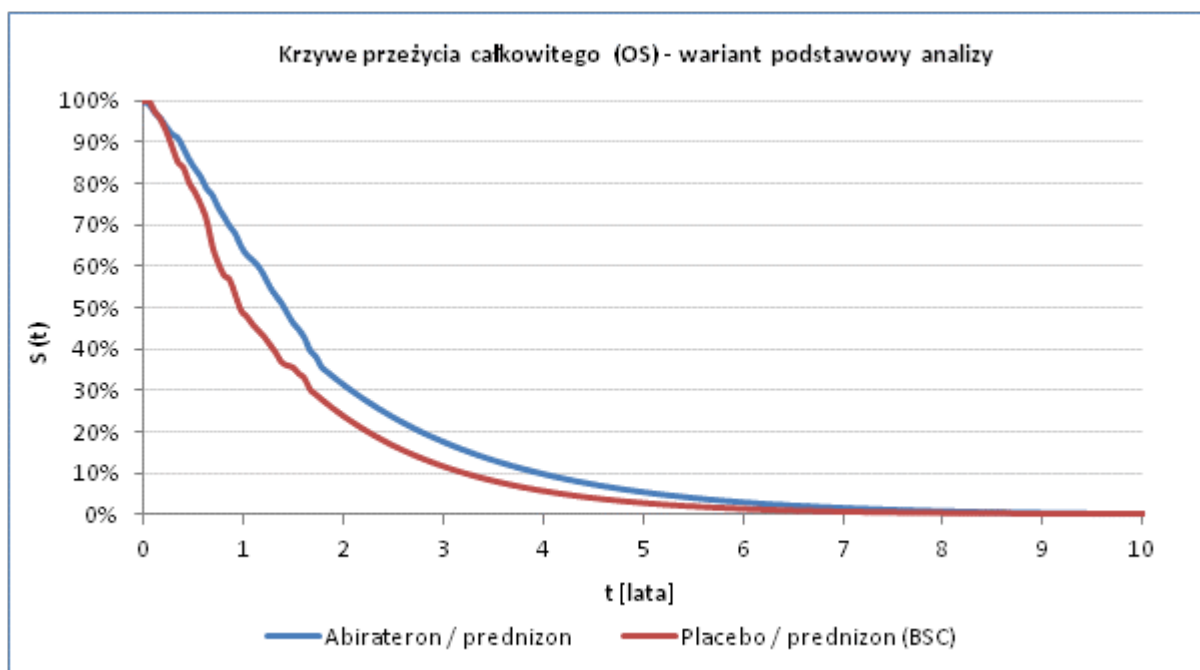
$$\lambda = \frac{\ln(2)}{T_{10\%}}$$

gdzie $T_{10\%}$ są prawdopodobieństwami przeżycia w dwóch różnych punktach czasowych t_1 i t_2 , estymowanymi metodą Kaplana-Meiera. W niniejszej analizie punkty te stanowiły odpowiednio: początek badania ($t_1 = 0$) oraz czas, w którym liczba pacjentów obserwowanych (*at risk*) w każdym z ramion badania osiągnęła 10% liczebności populacji wyjściowej ($t_2 = T_{10\%}$ cykl modelu dla ramienia abirateronu i $T_{10\%}$ cykl w grupie BSC). Przykładowo w ramieniu abirateronu (AA), $T_{10\%} = 10,1$ miesięcy oraz $T_{10\%} = 10,1$ miesięcy i w konsekwencji:

Obliczony w analogiczny sposób średni hazard zgonu dla grupy BSC wyniósł 0,0404/cykl.

Przebieg funkcji przeżycia całkowitego w porównywanych ramionach abirateronu/prednizonu oraz wyłącznie leczenia objawowego zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 4. Przeżycie całkowite (OS) dla porównywanych strategii leczenia mCRPC – wariant podstawowy analizy.



Jak można zauważyć na powyższym wykresie, początkowy fragment krzywych obejmujący okres ok. 1,8 roku od rozpoczęcia leczenia (odpowiednio 31. i 29. cykl modelu w ramionach abirateronu i BSC) pochodzi bezpośrednio z estymacji Kaplana-Meiera, natomiast bardziej gładki ogon krzywej stanowi parametryczne dopasowanie funkcji wykładniczej do danych obserwacyjnych z badania RCT.

Szczegółowe dane dotyczące prawdopodobieństwa przeżycia w każdym ramieniu i cyklu modelu przedstawiono w załączniku niniejszej analizy (zob. Rozdział 3.1, *Tabela 36*).

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne oszacowania prawdopodobieństw zgonu, obliczone w oparciu o różny zakres danych wejściowych (ze względu na populację lub horyzont czasowy) lub technik modelowania przeżycia:

- *Populacja ITT*. Jak wspomniano w rozdziale 1.2.13.1, w podstawowej analizie wykorzystano dane dotyczące przeżycia w podgrupie chorych z badania COU-AA-301, którzy otrzymali

uprzednio jeden rzut chemioterapii, uznając że rozważana populacja jest bardziej reprezentatywna dla chorych kwalifikujących się do leczenia abirateronem w warunkach polskich. Wariant analizy z uwzględnieniem populacji ITT (gdzie 30% badanych stanowili pacjenci po dwóch uprzednich schematach chemioterapii) rozważono w ramach analizy wrażliwości, modyfikując jednocześnie oszacowania przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji (zob. Rozdział 1.2.13.1.2).

- *Parametryczna funkcja przeżycia.* O ile w analizie podstawowej oszacowania przeżycia całkowitego oparto bezpośrednio na estymacji Kaplana-Meiera oraz ekstrapolacji z użyciem funkcji wykładniczej poza horyzont badania RCT, w rozważanym wariantcie analizy wrażliwości wykorzystano parametryczne dopasowanie (z wykorzystaniem funkcji Weibulla) w pełnym horyzoncie modelu, tj. w i poza okresem obserwacji badania *COU-AA-301*.
- *Alternatywny próg ucięcia danych Kaplana-Meiera.* Jak wspomniano w poprzednich akapitach rozdziału, z uwagi na znaczny odsetek obserwacji uciętych w końcowym okresie badania *COU-AA-301*, wiarygodność estymacji Kaplana-Meiera w „ogonie” krzywej jest niska. W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto próg ucięcia 10%, zgodnie z którym, od momentu gdy proporcja obserwowanych pacjentów w każdej z grup zmniejszyła się do 10% liczebności populacji wyjściowej, dane estymowane metodą Kaplana-Meiera zastąpiono ekstrapolowaną krzywą wykładniczą. Celem weryfikacji wpływu tego założenia na wyniki kosztów-użyteczności abirateronu, w ramach dwóch wariantów analizy wrażliwości, rozważono: alternatywny próg ucięcia – 5% oraz nie zastosowano progu ucięcia, tj. wykorzystano dane z estymacji Kaplana-Meiera z pełnego dostępnego okresu obserwacji.
- *95% CI dla estymatora Kaplana-Meiera.* W dwóch dodatkowych wariantach analizy rozważono minimalne i maksymalne oszacowania prawdopodobieństw przeżycia całkowitego w horyzoncie badania RCT, przyjmując (jednocześnie w obu ramionach) odpowiednio dolną i górną granicę 95% CI dla estymatora Kaplana-Meiera OS.

1.2.13.1.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Zgodnie z protokołem badania *COU-AA-301*, pacjenci mogli otrzymywać terapię abirateronem do momentu wystąpienia progresji choroby, przy czym decyzja o zaprzestaniu leczenia nie była podejmowana w oparciu o pojedynczą definicję progresji, lecz wymagała równoczesnego spełnienia kryteriów:

- progresji radiologicznej (wg RECIST);
- progresji biochemicznej w oparciu o poziom PSA;

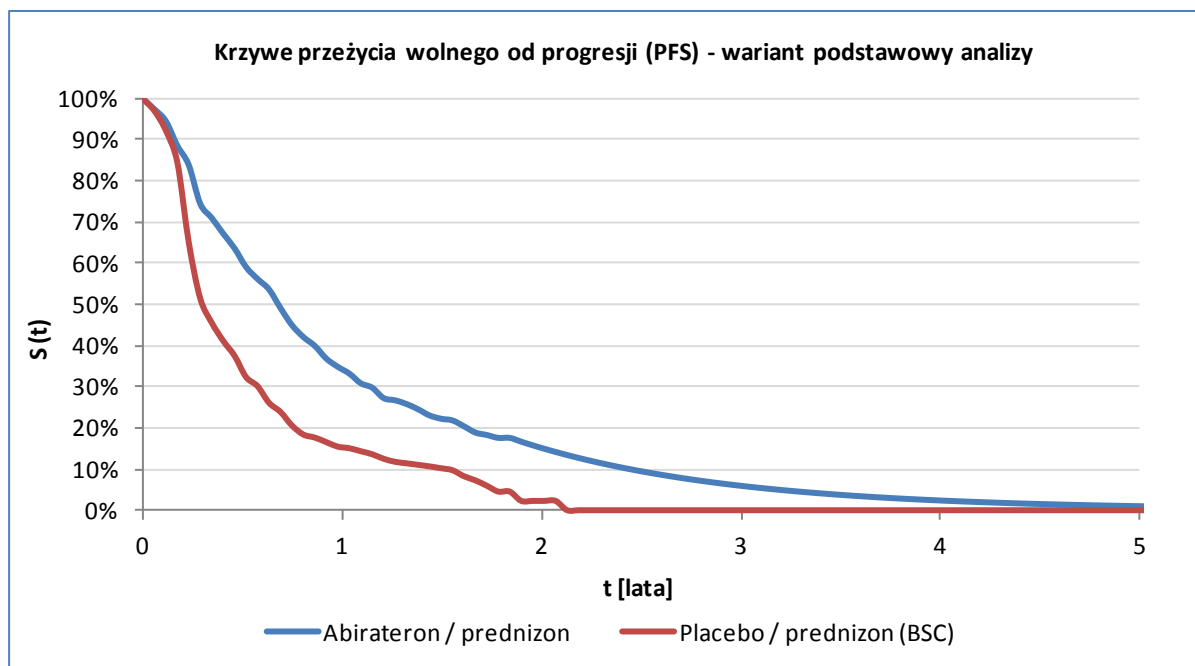
- progresji bólu, wystąpienia zdarzeń związanych z układem kostno-szkieletowym (SREs), zwiększenia zużycia glikokortykosteroidów, bądź wprowadzenia nowego schematu leczenia systemowego.

Mając na uwadze wielowymiarowość progresji zaawansowanego raka gruczołu krokowego w modelu przyjęto, że czas do zakończenia leczenia stanowi najbardziej wiarygodne przybliżenie okresu wolnego od progresji choroby. Założenie to jest zgodne z rzeczywistą praktyką kliniczną, gdzie decyzja o korzyści klinicznej z leczenia jest podejmowana z uwzględnieniem wielu kryteriów progresji (radiologicznych, biochemicznych, oceny bólu, jakości życia, tolerancji leczenia).

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w modelu szacowano zatem w oparciu o estymator Kaplana-Meiera czasu trwania leczenia ocenianą interwencją (abirateron/prednizon lub placebo/prednizon) w badaniu *COU-AA-301*. Podobnie jak w przypadku modelowania przeżycia całkowitego, w horyzoncie wykraczającym poza okres obserwacji badania RCT zastosowano ekstrapolację istniejących danych z użyciem funkcji parametrycznej (zob. Rozdział 1.2.13.1.1). Przyjęto natomiast niższy niż dla przeżycia całkowitego próg odcięcia danych Kaplana-Meiera (5%), gdyż cenzorowanie obserwacji PFS było mniejsze niż w przypadku OS. Oznacza to, że z chwilą gdy liczba obserwowanych pacjentów w badaniu zmniejszyła się do 5% wielkości populacji wyjściowej, estymator Kaplana-Meiera PFS zastąpiono danymi ekstrapolowanymi przy użyciu funkcji wykładniczej, z hazardem oszacowanym analogicznie jak w przypadku OS (Rozdział 1.2.13.1.1). Ponieważ prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji w ramieniu placebo osiągnęło wartość 0 w okresie badania, dla tego ramienia nie była konieczna ekstrapolacja krzywej PFS. Obliczony hazard progresji lub zgonu dla ekstrapolowanej funkcji PFS w ramieniu abirateronu wyniósł 0,0530/cykl.

Szczegółowe dane dotyczące prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji w porównywalnych ramionach modelu przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.1, *Tabela 36*), a funkcję PFS w czasie zobrazowano na poniższym wykresie. Mediana czasu trwania aktywnego leczenia abirateronem wyniosła 8 miesięcy, zarówno w podstawowej populacji pacjentów z jednym uprzednim schematem chemioterapii, jak i w populacji ITT. Podobnie, mediana długości stosowania placebo wyniosła – niezależnie od rozważanej populacji – 4 miesiące.

Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównywanych strategii leczenia mCRPC – wariant podstawowy analizy.



W analizie wrażliwości rozważono następujące warianty związane z oszacowaniem przeżycia wolnego od progresji:

- *Populacja ITT.* Podobnie jak w przypadku przeżycia całkowitego, dane PFS, pochodzące z całkowitej populacji badania COU-AA-301, rozważano w analizie wrażliwości. W wariantcie z uwzględnieniem populacji ITT zmodyfikowano równoległe oszacowania przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji (zob. Rozdział 1.2.13.1.1).
- *Parametryczna funkcja przeżycia.* W analizie podstawowej oszacowania przeżycia całkowitego oparto bezpośrednio na estymacji Kaplana-Meiera oraz ekstrapolacji poza horyzont badania RCT z użyciem funkcji wykładniczej, natomiast w wariantcie analizy wrażliwości zastosowano funkcję Weibulla.
- *Alternatywny próg ucięcia danych Kaplana-Meiera.* W analizie podstawowej prawdopodobieństwa estymowane krzywą Kaplana-Meiera zastępowano danymi ekstrapolowanymi w momencie, gdy proporcja pacjentów obserwowanych w analizie przeżycia spadła do 5% populacji wyjściowej. Celem weryfikacji wpływu tego założenia na wyniki kosztów-użyteczności abirateronu, w ramach dwóch wariantów analizy wrażliwości rozważono: alternatywny próg ucięcia – 10% oraz nie zastosowano progu ucięcia, tj. wykorzystano dane z estymacji Kaplana-Meiera z pełnego dostępnego okresu obserwacji.

1.2.13.2 *Użyteczności stanów zdrowia*

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym abirateronu, 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:

- Stan przed progresją choroby;
- Stan po progresji choroby.

1.2.13.2.1 Przegląd systematyczny

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

- Medline przez PubMed;
- EmBase przez Elsevier;
- Cochrane Library przez Wiley.

Poszukiwano badań, w których pomiarów użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru lub na podstawie oszacowań ekspertów, dla zdefiniowanych w niniejszym modelu stanów zdrowotnych występujących w populacji pacjentów z hormonoopornym lub przerzutowym rakiem gruczołu krokowego. Nie włączano badań, w których nie podano końcowych indeksów użyteczności oraz abstraktów konferencyjnych. Do oceny włączono publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim, nie zastosowano natomiast ograniczeń czasowych.

Szczegółowa strategia wyszukiwania przedstawiona została w poniższej tabeli.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym RGK.

Nr	Zapytania (kwerendy)
1	prostate or prostatic
2	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma OR adenocarcinoma OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy
3	utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain"

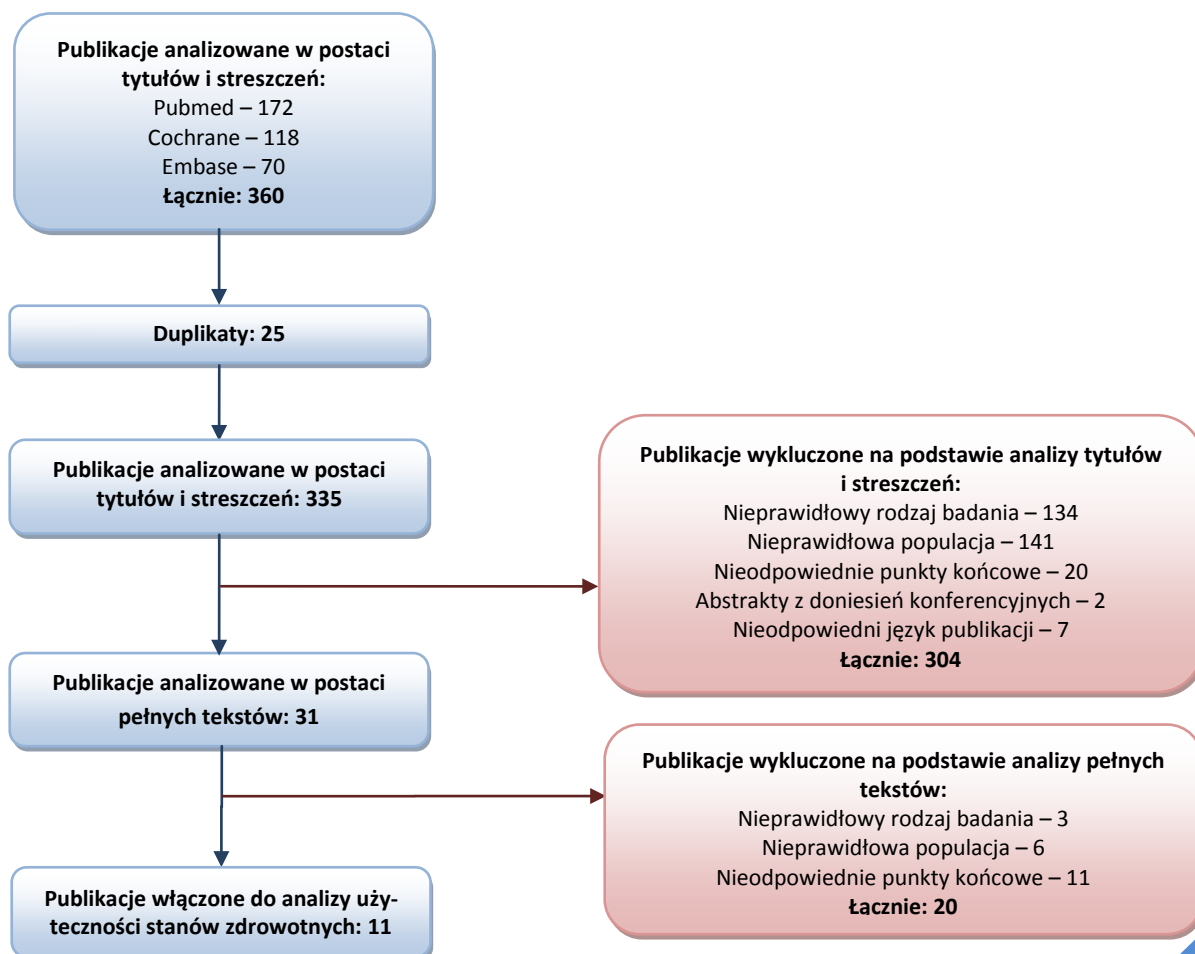
Nr	Zapytania (kwerendy)
4	Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utilit* Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Data ostatniego wyszukiwania: 12 kwietnia 2012 r.

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie 360 trafień (Pubmed – 172, Cochrane Library – 118, Embase – 70) obejmujących 335 publikacji oraz 25 duplikatów. Po przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 31 publikacji, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniło 11 publikacji.

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

Wykres 6. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.



Ostatecznie do analizy włączono 11 badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia u chorych z zaawansowanym RGK (*Bennet 1997, Chapman 1998, Frosch 2001, Krahn 2003, Sandblom 2004, Sennfalt 2004, Stewart 2005, Stopeck 2012, Sullivan 2007, Volk 2004, Wu 2007*). Jako że w badaniach dotyczących użyteczności w RGK nie wyróżniano ściśle populacji opornego na kastrację (bądź hormonoopornego) RGK, w przeglądzie uwzględniono także ogólniejszą populację z rakiem przerzutowym lub zaawansowanym.

W badaniu *Bennet 1997* porównywano różnice między oceną trzech stanów zdrowia specyficznych dla przerzutowego RGK (choroba stabilna, wczesna progresja choroby, zaawansowany przerzutowy RGK), dokonaną przez lekarzy oraz pacjentów ze zlokalizowaną i przerzutową postacią RGK. Preferencje obu grup pacjentów oszacowano metodą handlowania czasem (TTO, z ang. *Time Trade Off*).

W publikacji *Chapman 1998* opisano badanie przeprowadzone wśród 59 pacjentów ze zlokalizowaną lub przerzutową postacią choroby, w którym oszacowano użyteczności trzech stanów zdrowotnych miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego RGK (stan łagodny, umiarkowany i zaawansowany). Oceny użyteczności dokonano przy pomocy metody TTO.

Celem badania *Frosch 2001* był pomiar jakości życia m. in. wśród pacjentów z rakiem prostaty. Do tego celu zastosowano dwie alternatywne techniki pomiarowe: skalę jakości dobrostanu (QWB, z ang. *Quality of Well-being Scale*) oraz kwestionariusz SF-36 (z ang. *Short Form Health Survey*). Dla 85 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego możliwe było określenie stopnia zaawansowania choroby. Na podstawie dokumentacji medycznej określono stan zaawansowania choroby w momencie diagnozy wg skali TNM oraz dodatkowo sklasyfikowano obecny stan pacjentów jako: 1) brak oznak aktywnej choroby, 2) choroba stabilna bez oznak przerzutów lub 3) z przerzutami (n=3), lub też 4) progresja choroby (n=10).

Celem badania *Krahn 2003* była ocena użyteczności stanów zdrowia występujących w raku gruczołu krokowego, przeprowadzona wśród 141 pacjentów z RGK. Użyteczności pozyskano metodą bezpośrednią, przy pomocy swoistego kwestionariusza PORPUS (z ang. *Patient Oriented Prostate Utility Scale*), w którym wykorzystano metodę loterii (SG, z ang. *Standard Gamble*) oraz skalę mianowaną (RS, z ang. *Rating Scale*), jak również pośrednią, z zastosowaniem kwestionariusza HUI 3 (z ang. *Health Utilities Index Mark 3*) i skali QWB.

W publikacji *Sandblom 2004* przedstawiono wyniki populacyjnego badania przeprowadzonego we wrześniu 1999 roku wśród wszystkich mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego (dane Krajowego Rejestru Nowotworów) zamieszkujących okręg Östergötland w Szwecji. Celem badania przeprowadzonego z zastosowaniem kwestionariuszy EuroQoL oraz BPI (z ang. *Brief Pain Inventory Form*), była ocena

zmiany jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*) w terminalnym okresie życia chorych z RGK oraz ocena nasilenia i wpływu bólu na codzienne funkcjonowanie chorego. Kwestionariusze wypełniło łącznie 1 243 pacjentów, z których 167 zmarło przed styczniem 2001. W publikacji przedstawiono m.in. dane dotyczące użyteczności (EQ-5D) w podziale na czas pozostały do zgonu (ostatnie 16 miesięcy życia w 4-miesięcznych przedziałach).

Celem badania *Sennfalt 2004* była ocena wpływu bólu na HRQoL oraz ocena konsekwencji ekonomicznych związanych z obniżeniem HRQoL w wyniku bólu wśród pacjentów z RGK. W badaniu wykorzystano dane 1 156 pacjentów zamieszkujących okręg Östergötland w Szwecji (dane kliniczne zaczerpnięto z Krajowego Rejestru Nowotworów), którzy poprawnie wypełnili kwestionariusze EuroQoL i BPI. Wartości użyteczności (EQ-5D) podano w podziale na stopień zaawansowania nowotworu w momencie diagnozy, zastosowane metody leczenia oraz poziom bólu.

Badanie *Stewart 2005* miało na celu ocenę użyteczności stanów zdrowia występujących w raku gruczołu krokowego u starszych mężczyzn (≥ 60 r.ż.). Do pomiaru użyteczności zastosowano metody SG, TTO oraz RS, przy czym dokładne wartości liczbowe przedstawiono tylko dla pierwszej z wymienionych. W badaniu wzięło udział 162 mężczyzn (52% z RGK). Wyróżniono 19 stanów zdrowotnych specyficznych dla RGK lub związanych z jego leczeniem, dla których dokonano pomiaru użyteczności.

W publikacji *Stopeck 2012* opisano analizę kosztów-efektywności stosowania denosumabu (w porównaniu z kwasem zoledronowym) u pacjentów z przerzutami do kości towarzyszącymi zaawansowanym postaciom nowotworów w podziale na typy nowotworów, w tym u chorych z hormonoopornym RGK. W ramach analizy przeprowadzono badanie użyteczności stanów zdrowia. Wyjściową użyteczność chorych oraz redukcję użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych oszacowano stosując kwestionariusz EQ-5D, natomiast redukcję użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń związanych z układem kostno-szkieletowym oszacowano przy pomocy metody TTO.

W obserwacyjnym badaniu *Sullivan 2007* u pacjentów z przerzutowym hormonoopornym RGK oszacowano HRQoL stosując do tego celu szereg metod: EORTC QLQ C30 (z ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*), FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) oraz indeks EQ-5D. Pomiarów dokonano na początku badania oraz w trakcie wizyt w 3., 6. i 9. miesiącu okresu obserwacji. Do badania włączono 280 pacjentów z 7 krajów, z czego 157 ocenianych było w trakcie ostatniej wizyty (83 pacjentów [30%] zmarło w trakcie badania).

Celem badania *Volk 2004* była ocena jakości życia związanej ze zdrowiem, przeprowadzona wśród 168 par. Do badania włączano mężczyzn w wieku 45-70 lat – kandydatów do badania przesiewowego

w kierunku RGK, oraz ich partnerki. Użyteczności stanów zdrowia związanych z hormonoopornym RGK badano z zastosowaniem metody TTO indywidualnie wśród mężczyzn i ich partnerek, a następnie łącznie – wśród par.

Ostatnia z odnalezionych publikacji to *Wu 2007* opisująca badanie, którego celem było skonstruowanie modelu służącego oszacowywaniu użyteczności stanów zdrowotnych specyficznych dla przerzutowego hormonoopornego RGK, wykorzystując dane dotyczące HRQoL nie oparte na preferencjach. W badaniu zebrano dane pochodzące od 280 pacjentów z 7 krajów, dotyczące użyteczności (kwestionariusz EQ-5D) oraz HRQoL (kwestionariusze EORTC QLQ C30 i FACT-P), a następnie zastosowano trzy różne metody regresji w celu opracowania modelu.

Pochodzące z odnalezionych badań oszacowania użyteczności stanów zdrowotnych występujących w zaawansowanym RGK przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych badaniach.

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności			
			ocena lekarzy	pacjentów ze zlokalizowanym RGK	pacjentów z przerzutowym RGK	
<i>Bennet 1997</i>	TTO	choroba stabilna	0,92*	0,88*	0,78*	
		wczesna progresja choroby,	0,83*	0,53*	0,58*	
		zaawansowany przerzutowy RGK	0,42*	0,05*	0,05*	
<i>Chapman 1998</i>	TTO	stan łagodny		0,76		
		przerzutowy RGK umiarkowany		0,64		
		zaawansowany		0,29		
<i>Frosch 2001</i>	QWB	przerzutowy RGK lub progresja choroby		0,56		
<i>Krahn 2003</i>	SG, RS, HUI 3, QWB	przerzutowy RGK	PORPUS-U _{SG}	HUI 3	PORPUS-U _{RS}	QWB
			0,85	0,81	0,75*	0,62
<i>Sandblom 2004</i>	EQ-5D	czas pozostały do zgonu:	16-12 mies.	0,58		
			12-8 mies.	0,59		
			8-4 mies.	0,56		
			4-0 mies.	0,45		
<i>Sennfalt 2004</i>	EQ-5D	zaawansowany RGK, leczony paliatywnie	Poziom bólu [#] :	brak umiarkowany ciężki	0,828 0,646 -0,004	
<i>Stewart 2005</i>	SG	zaawansowany RGK	przerzutowy	0,67		
			terminalny	0,25		
<i>Stopeck 2012</i>	EQ-5D, TTO	hormonooporny RGK – wartość wyjściowa	0,680			
		redukcja użyteczności związaną z wystąpieniem SREs	0,150			

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności		
Sullivan 2007	EQ-5D	przerzutowy hormonooporny RGK	wartość wyjściowa	0,635	
			3. mies.	okresu obserwacji	0,5644
			6. mies.		0,5762
			9. mies.		0,5549
Volk 2004	TTO	hormonooporny RGK	mężczyźni	partnerki	pary
			0,55	0,66	0,62
Wu 2007	EQ-5D	przerzutowy hormonooporny RGK – wartość wyjściowa	0,64		

* – mediana;

– na podstawie odpowiedzi na pytanie dotyczące oceny nasilenia bólu z kwestionariusza EQ-5D;

SREs – zdarzenia związane z układem kostno-szkieletowym.

Dodatkowo przeanalizowano brytyjski raport HTA, przedstawiający analizę kosztów-użyteczności abirateronu w leczeniu drugiego rzutu chorych z przerzutowym opornym na kastrację RGK (*NICE STA Abiraterone 2012*). W raporcie tym użyteczności stanów zdrowotnych w okresie trwania terapii (tj. wolnym od progresji choroby) oszacowano w oparciu o wyniki badania jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzonego w ramach randomizowanego badania klinicznego *COU-AA-301* porównującego terapię abirateronem z placebo, stosowaną w leczeniu pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację RGK. W ramach badania *COU-AA-301* nie gromadzono użyteczności EQ-5D, lecz stosowano specyficzny kwestionariusz FACT-P. Pomiaru HRQoL dokonano w pierwszym dniu, w cyklu 4., 7. i 10., a następnie co 6. cykl terapii aż do jej przerwania.

Jako że FACT-P nie jest narzędziem bezpośrednio oceniającym użyteczności stanów zdrowotnych, dostępne wyniki dotyczące HRQoL, zebrane w ramach badania *COU-AA-301*, przekształcono na miary użyteczności oparte o preferencje z wykorzystaniem algorytmu mapującego. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono opisane wyżej badanie *Wu 2007*, w którym przedstawiona funkcja mapująca została oceniona krytycznie przez autorów raportu. W związku z tym opracowano nowy algorytm przekształcający HRQoL na wartości użyteczności, wykorzystując do tego celu bazę *Adelphi dataset* zawierającą dane, m.in. pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację RGK, zebrane za pomocą kwestionariuszy EQ-5D i FACT-P, w ramach europejskiego badania *Disease Specific Programme (DSP) for Prostate Cancer*. Opracowany algorytm, wykorzystujący zaproponowane przez autorów publikacji *Wu 2007* czynniki predykcyjne, opiera się na modelu regresji liniowej metodą najmniejszych kwadratów (OLS).

Mapując dane dotyczące HRQoL zebrane w ramach badania *COU-AA-301* otrzymano użyteczności dla stanu przed progresją, jak również wzrost wartości użyteczności związany z terapią abirateronem i mitoksantronem (uwzględniający ujemny wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia) oraz re-

dukcję użyteczności związaną z wystąpieniem działań niepożądanych stopnia 3. i 4. Zdarzenia niepożądane (AEs, z ang. *adverse events*) w centralnym modelu CUA uwzględniano jedynie dla porównania abirateronu z chemioterapią, gdyż częstość występowania AEs 3-4. stopnia w grupach abirateronu i placebo była bardzo zbliżona. Jako że w polskiej adaptacji modelu jedyny komparator dla abirateronu w ramach kosztów-użyteczności stanowiło wyłączone leczenie objawowe (placebo/prednizon), w dalszej części rozdziału nie omawiano użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi.

Dodatkowo w raporcie przedstawiono wyniki wyszukiwania publikacji dotyczących HRQoL. Wyszukiwanie polegało na aktualizacji systematycznego przeglądu literatury, przeprowadzonego w ocenianym przez NICE raporcie HTA dla docetakselu (2006 r.), w ramach którego odnaleziono jedno dodatkowe badanie (*Sullivan 2007*). Za przydatne z punktu widzenia przeprowadzanej analizy uznano badanie *Sandblom 2004*, opisane również powyżej w ramach niniejszej analizy, w którym oceniano zmiany jakości życia oraz użyteczności w terminalnym okresie życia chorych z RGK. Z badania zaczerpnięto użyteczności dla stanu po progresji (badanie *COU-AA-301* nie obejmowało okresu po przerwaniu terapii – stan po progresji choroby). Biorąc pod uwagę fakt, iż w modelu pacjenci w stanie po progresji przebywali średnio 6-10 miesięcy, użyteczności dla tego stanu oszacowano jako średnią użyteczność chorych z okresu ostatnich 8 miesięcy życia z badania *Sandblom 2004*.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości użyteczności zastosowane w analizie kosztów-użyteczności dla abirateronu przedstawionej do oceny przez NICE (*NICE STA Abiraterone 2012*).

Tabela 3. Zestawienie użyteczności zastosowanych w brytyjskim modelu dla abirateronu (*NICE STA Abiraterone 2012*).

Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartość podstawowa	Źródło danych	Uzasadnienie
Stan przed progresją	0,78 ± 0,17	Badanie <i>COU-AA-301</i>	Populacja pacjentów w badaniu zapewnia najlepszy dobór danych obrazujących jakość życia w stanie przed wystąpieniem progresji
Stan po progresji	0,50 ± 0,08	<i>Sandblom 2004</i>	Badanie <i>COU-AA-301</i> nie obejmuje okresu po wystąpieniu progresji. Wartości wyliczone wśród populacja pacjentów z badania <i>Sandblom 2004</i> najlepiej oddają użyteczność stanu po progresji spośród odnalezionych publikacji.
Wzrost wartości użyteczności związany z terapią AAP i MP	0,046 ± 0,0105	Badanie <i>COU-AA-301</i>	Dane z badania stanowią najlepsze źródło oceny jakości życia i jej wzrostu związanego z leczeniem w ramieniu AAP i MP vs placebo.

AAP – abirateron + prednisolon;
AEs – zdarzenia niepożądane.

1.2.13.2.2 Wartości przyjęte w modelu

W analizie podstawowej przyjęto użyteczności pochodzące z ocenianej przez NICE analizy kosztów-użyteczności abirateronu (*NICE STA Abiraterone 2012*). Użyteczności dla stanu przed progresją, jak

również wzrost użyteczności związany z poprawą jakości życia podczas terapii abirateronem, oszacowano na potrzeby raportu przy pomocy opracowanego algorytmu mapującego na podstawie danych dotyczących HRQoL, zebranych w ramach randomizowanego badania *COU-AA-301*. Badanie te uznano za najbardziej odpowiadające rozważanemu problemowi zdrowotnemu źródło danych gdyż pomiaru jakości życia dokonano bezpośrednio wśród chorych z opornym na kastrację przerzutowym RGK po wcześniejszej chemioterapii docetakselem, będących w stanie przed progresją choroby w trakcie leczenia abirateronem. Charakterystyka populacji pacjentów wśród których przeprowadzono badanie jakości życia związanej ze zdrowiem odpowiada zatem populacji chorych w stanie przed progresją z niniejszego modelu.

Z kolei użyteczności dla stanu po progresji choroby obliczono na podstawie danych z badania *Sandblom 2004*, opisanego również w ramach systematycznego przeglądu badań użyteczności przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy (Rozdział 1.2.13.2.1). W raporcie HTA dla abirateronu ocenianym przez NICE (*NICE STA Abiraterone 2012*) użyteczność dla tego stanu obliczono jako średnią użyteczność chorych z okresu 8-4 mies. i 4-0 mies. pozostałych do zgonu. Spośród odnalezionych publikacji badanie *Sandblom 2004*, uwzględniając ograniczenie badania w postaci niewyróżnienia w nim chorych będących przed i po progresji choroby, pozostaje najbardziej odpowiadającym rozważanemu problemowi zdrowotnemu źródłem danych, a populacja rozważana w badaniu uznano za najbardziej reprezentatywną dla mCRPC w stanie progresji choroby.

Mając na uwadze znaczącą heterogeniczność oszacowań użyteczności w odnalezionej literaturze, w ramach analizy wrażliwości rozważono użyteczności pochodzące z badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (Rozdział 1.2.13.2.1).

Minimalną wartość użyteczności w stanie wolnym od progresji w ramach analizy wrażliwości przyjęto na poziomie 0,58, odpowiadającym użyteczności w okresie od 16 do 12 mies. do zgonu w badaniu *Sandblom 2004*. Biorąc pod uwagę przeżycie całkowite w grupie abirateronu w badaniu *COU-AA-301* (mediana 15,8 mies.), rozważany przedział czasowy: 16-12 miesięcy do zgonu, można uznać za odpowiadający w przybliżeniu okresowi wolnemu od progresji choroby. W ramach maksymalnego wariantu analizy przyjęto wartość 0,86, którą otrzymano przez uśrednienie wartości użyteczności dla stanu „choroba stabilna” pochodzących z oceny lekarzy, pacjentów ze zlokalizowanym oraz przerzutowym RGK, opisanych w badaniu *Bennet 1997*.

Dla stanu po progresji w ramach minimalnego wariantu analizy wrażliwości przyjęto wartość 0,25 pochodzącą z badania *Stewart 2005*, będącą użytecznością dla stanu terminalnego zaawansowanego

RGK. W ramach maksymalnego wariantu analizy przyjęto wartość 0,56 z badania *Frosch 2001*, obliczoną wśród pacjentów z przerzutową postacią RGK (n=3) i progresją choroby (n=10).

Dla wzrostu wartości użyteczności związanego z dodatnim wpływem terapii abirateronem na jakość życia w ramach analizy wrażliwości rozważano, podobnie jak w brytyjskiej analizie dla NICE (*NICE STA Abiraterone 2012*), wartość o 20% większą (wariant maksymalny) i mniejszą (wariant minimalny) od wartości przyjętej w analizie podstawowej.

Zestawienie wartości wykorzystanych w wariantach podstawowym analizy oraz w analizie wrażliwości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 4. Użyteczności stanów zdrowia rozważane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartość podstawowa	Źródło	Analiza wrażliwości			
			Minimum	Źródło	Maksimum	Źródło
Stan przed progresją	0,78	<i>Badanie COU-AA-301</i>	0,58	<i>Sandblom 2004</i>	0,86	<i>Bennet 1997</i>
Stan po progresji	0,50	<i>Sandblom 2004</i>	0,25	<i>Stewart 2005</i>	0,56	<i>Frosch 2001</i>
Wzrost wartości użyteczności związany z terapią AAP	0,046	<i>Badanie COU-AA-301</i>	0,0368	<i>NICE STA Abiraterone 2012</i>	0,0552	<i>NICE STA Abiraterone 2012</i>

1.2.13.3 Ocena kosztów i zużytych zasobów

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne ponoszone przez płatnika w związku z leczeniem opornego na kastrację, przerzutowego raka gruczołu krokowego. Nie zidentyfikowano niemedycznych kosztów bezpośrednich oraz kosztów pośrednich związanych z rozważanym problemem zdrowotnym. W szczególności, biorąc pod uwagę zaawansowany wiek chorych z rakiem gruczołu krokowego (mediana 69 lat wyjściowego wieku chorych w badaniu *COU-AA-301*) nie przewiduje się występowania istotnych kosztów utraconej produktywności w rozważanej populacji.

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 obowiązujących w 2012 roku:

- 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 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. (*MZ 28/06/2012*);
- Zarządzenie Nr 34/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 czerwca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (*NFZ 34/2012*);
- Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne (*NFZ 28/2012*);
- Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (*NFZ 27/2012*);
- Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (*NFZ 26/2012*);
- Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (*NFZ 11/2012*);
- Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (*NFZ 81/2011*);
- Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna (*NFZ 79/2011*);
- Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (*NFZ 72/2011*);
- Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne (*NFZ 59/2011*).

Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o umowach NFZ ze świadczeniodawcami. Obowiązująca w 2012 roku cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych wynosi 52 zł, natomiast dla substancji czynnych stosowanych w ramach programów lekowych i w chemioterapii – 10

zł. Wycenę punktu rozliczeniowego w pozostałych zakresach świadczeń obliczono w oparciu o dane pochodzących z wybranych ośrodków ze wszystkich województw.

1.2.13.3.1 Porównywane interwencje

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono założenia dotyczące dawkowania i cen jednostkowych poszczególnych leków stosowanych w II linii leczenia mCRPC.

1.2.13.3.1.1 Abirateron (Zytiga®)

[Redacted text block]

Tabela 5. Cena jednostkowa abirateronu w analizie.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Zytiga® (ChPL Zytiga 2012) zalecana dawka abirateronu dla pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Dodatkowo w każdym dniu terapii podaje się doustnie 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę. Dawkowanie to jest zgodne z projektem programu lekowego (PPL Zytiga 2012) oraz ze schematem stosowania abirateronu w badaniu COU-AA-301 (de Bono 2011), stanowiącym źródło danych dotyczących skuteczności abirateronu w niniejszej analizie.

[Redacted text block]

Zakładając finansowanie produktu leczniczego Zytiga® w ramach programu lekowego, świadczeniobiorca nie ponosi kosztu substancji czynnej, w związku z czym koszt abirateronu jest jednakowy w obu rozważanych perspektywach (płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta).

Koszt towarzyszącego glikokortykosteroidu (prednizon w dawce 10 mg/dobę) przedstawiono w Rozdziale 1.2.13.3.1.2.

1.2.13.3.1.2 Glikokortykosteroidy (prednizon/prednizolon)

W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego stosuje się przewlekle leki z grupy doustnych glikokortykosteroidów – głównie prednizon lub prednizolon. Zgodnie z opinią polskiego eksperta najczęściej stosowanym preparatem jest Encorton (prednizon) w dawce dobowej 10 mg. Podobnie, w badaniu *COU-AA-301* pacjenci w obu ramionach otrzymywali prednizon w dawce 5 mg dwa razy na dobę. Zakładając stosowanie prednizonu wg schematu z badania RCT, w analizie uwzględniono preparaty o dawce jednorazowej wynoszącej 5 mg. Preparaty prednizonu są finansowane ze środków budżetowych w ramach wykazu leków i wyrobów medycznych stosowanych w niektórych chorobach przewlekłych (jednostka: nowotwory złośliwe), które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie do wysokości ustalonego limitu. W poniższej tabeli przedstawiono koszty trzytygodniowego leczenia prednizonem, podane z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne oraz wspólnej perspektywy płatnika i pacjenta. W modelu wykorzystano koszty obliczone w oparciu o tańszy dla płatnika (w przeliczeniu na dzienną dawkę) preparat Encortonu.

Tabela 6. Koszt terapii prednizonem.

Preparat	Opakowanie	Cena detaliczna [zł]	Dopłata NFZ [zł]	Koszt pacjenta [zł]	Koszt 3-tyg. terapii perspektywa NFZ [zł]	Koszt 3-tyg. terapii perspektywa wspólna [zł]
Encorton 5 mg	100 tabl.	18,59	17,71	0,88	7,43	7,81
Encorton 5 mg	20 tabl.	5,49	3,54	1,95	7,43	11,53

Dzienny koszt prednizonu, stosowanego w dobowej dawce 10 mg, wynosi 0,35 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 0,37 zł z perspektywy wspólnej płatników. Stosowanie glikokortykosteroidu

uwzględniono w obu porównywanych strategiach leczenia (abirateron i BSC), jak również w dalszej ramach chemioterapii docetakselem (por. Rozdział 1.2.13.3.6, 3.2.4).

1.2.13.3.2 Podanie leków

Abirateron i prednizon są stosowane doustnie, samodzielnie przez chorego, zatem podanie leków może być rozliczane w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wydaniem leku. W modelu założono, że leki te wydawane będą w trakcie wizyt monitorujących przebieg terapii (których koszty uwzględniono oddzielnie w analizie), w związku z czym ich podanie nie generuje dodatkowych kosztów.

1.2.13.3.3 Leczenie działań niepożądanych

Częstości działań niepożądanych 3-4. stopnia, występujących w trakcie leczenia mCRPC z zastosowaniem porównywanych strategii, zaczerpnięto z rejestracyjnego badania RCT III fazy COU-AA-301 (Tabela 7).

Tabela 7. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia dla poszczególnych strategii leczenia mCRPC.

Zdarzenie niepożądane	Abirateron/prednizon	Placebo/prednizon (BSC)
Neuropatia	0,3%	0,5%
Neutropenia	0,1%	0,3%
Gorączka neutropeniczna	0,4%	0,0%
Trombocytopenia	1,4%	0,5%
Anemia	7,8%	8,1%
Obrzęk obwodowy	1,8%	0,8%
Hipokalcemia	4,4%	0,8%
Nadciśnienie	1,3%	0,3%
Bóle stawów	5,1%	4,3%
Astenia	3,3%	2,0%
Biegunka	1,1%	1,3%
Duszność	1,8%	2,3%
Zmęczenie	9,1%	10,4%
Nudności	2,1%	2,8%

Wymioty

2,7%

3,0%

Łączny odsetek chorych w badaniu *COU-AA-301*, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia, był bardzo zbliżony w porównywanych ramionach i wyniósł odpowiednio 55% w grupie abirateron/prednizon i 58% w grupie otrzymującej placebo/prednizon (*Aestimo 2012*). Poszczególne AEs 3. i 4. stopnia w większości przypadków raportowano u $\leq 3\%$ chorych (wszystkie AEs 4. stopnia występowały z częstością $\leq 1\%$). W związku z brakiem różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. w grupach abirateronu i leczenia wyłącznie objawowego, w analizie porównawczej tych strategii leczenia nie uwzględniono kosztów działań niepożądanych, gdyż nie stanowią one istotnych kosztów różniących.

1.2.13.3.4 Diagnostyka i monitorowanie leczenia

Zakładając realizację leczenia abirateronem w ramach programu lekowego, badania diagnostyczne w trakcie aktywnego leczenia będą finansowane w ramach ryczałtu za diagnostykę w okresie kontraktu (1 rok). Zgodnie z projektem programu lekowego dla abirateronu (załącznik nr 1 do programu) przyjęto, że w okresie rozliczeniowym jednego roku wykonywane są (poza wywiadem lekarskim) następujące badania diagnostyczne:

- Badania przy kwalifikacji:
 - histopatologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie RGK;
 - ocena aktywności aminotransferaz w surowicy przed rozpoczęciem leczenia;
 - scyntygrafia kości (wykonana najpóźniej 6 miesięcy przed włączeniem chorego do programu);
 - tomografia komputerowa (TK) lub rezonans magnetyczny (RM) w przypadku obecności zmian mierzalnych;
 - oznaczenie stężenia PSA i testosteronu;
- Monitorowanie leczenia:
 - oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące;
 - scyntygrafia kości co 6 miesięcy (w przypadku rozsiewu do kości przy włączeniu do programu);
 - tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny w przypadku obecności zmian mierzalnych przy włączeniu do programu;
 - ocena aktywności aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc.

Koszty jednostkowe badań diagnostycznych kontraktowanych oddzielnie przez Narodowy Fundusz Zdrowia: tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego i scyntygrafii kości obliczono w oparciu o wartość punktową badań w katalogu ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK; NFZ 81/2011 – załącznik 1b) oraz aktualną cenę punktu dla odpowiednich zakresów świadczeń (TK, RM, badania medycyny nuklearnej). Średnie ceny punktu rozliczeniowego obliczono w oparciu o Informator o umowach NFZ, biorąc pod uwagę świadczeniodawców o najwyższej wartości kontraktów w każdym województwie w 2012 roku. Charakterystykę świadczeń przyjętych w obliczeniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Wycena jednostkowa świadczeń diagnostycznych z zakresu ASDK, stosowanych w monitorowaniu chorych z RGK.

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

Średnia cena punktu rozliczeniowego w 2012 roku wynosi: 8,71 zł dla badań TK, 8,73 zł dla badań RM oraz 9,71 zł dla badań medycyny nuklearnej (zob. załącznik 3.3). Średni koszt jednostkowy badania diagnostycznego, obliczony jako iloczyn wyceny punktowej świadczenia oraz średniej ceny punktu rozliczeniowego dla danego zakresu świadczeń, wynosi zatem:

- 391,95 zł – badanie tomografii komputerowej (zakres ASDK);
- 611,10 zł – badanie rezonansu magnetycznego (zakres ASDK);
- 407,82 zł – scyntygrafia kości (zakres ASDK).

W przypadku pozostałych, niekontraktowanych oddzielnie badań diagnostycznych (badanie histopatologiczne gruczołu krokowego i badania laboratoryjne) wykorzystano ceny rynkowe zaczerpnięte z najaktualniejszych, dostępnych *online* cenników wybranych świadczeniodawców za badania laboratoryjne i diagnostyczne. Średni koszt badań obliczono jako średnią z cen pięciu świadczeniodawców. Dane szczegółowe wraz z obliczonym średnim kosztem przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 9. Średnia cena badań diagnostycznych – badanie histopatologiczne gruczołu krokowego.

Świadczeniodawca	Badanie wg cennika usług medycznych	Cena jednostkowa
Wojewódzki Zespół Specjalistyczny w Rzeszowie	Biopsja stercza TRU-Cut (z badaniem histopatologicznym)	375 zł

Świadczeniodawca	Badanie wg cennika usług medycznych	Cena jednostkowa
Zespół Przychodni Specjalistycznych "PRIMA" Fundacji "Centrum Rozwoju Medycyny" w Warszawie	USG transrektalne stercza TRUS z biopsją wraz z oceną histopatologiczną	400 zł
Przychodnia "Przy Belmie" w Bydgoszczy - Poradnia urologiczna	TRUS + biopsja	500 zł
NZOZ Ars Medical w Pile	Biopsja gruczołu krokowego z badaniem histopatologicznym	280 zł
Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	Biopsja gruczołu krokowego z badaniem histopatologicznym	450 zł
Średnia cena		401 zł

Tabela 10. Średnia cena badań laboratoryjnych.

Świadczeniodawca	AspAT	AIAT	PSA	Testosteron
Centrum Medyczne Farma-Med w Inowrocławiu	4,90 zł	4,90 zł	29 zł	29 zł
Laboratorium Analityczne SP CSK im. Prof. Kornela Gibińskiego SUM w Katowicach	5 zł	5 zł	23 zł	23 zł
Wojewódzki Zespół Specjalistyczny w Rzeszowie	5 zł	5 zł	19 zł	18 zł
Mazurskie Centrum Zdrowia ZOZ „Pro-Medica” w Elku	5 zł	5 zł	25 zł	25 zł
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej SPZOZ Wojewódzki Szpital Specjalistycznego nr 3 w Rybniku	4,50 zł	4,50 zł	18 zł	18 zł
Średnia cena	4,88 zł	4,88 zł	22,80 zł	22,60 zł

Kalkulację kosztu rocznego ryczałtu za diagnostykę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Roczna kwota ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia RGK.

Badanie	Odsetek chorych	Liczba jednostek / rok	Koszt / rok [zł]
Badania przy kwalifikacji			
histopatologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie RGK	100%	1	401,00
ocena aktywności aminotransferaz w surowicy przed rozpoczęciem leczenia	100%	1	9,76
scyntygrafia kości (wykonana najpóźniej 6 miesięcy przed włączeniem chorego do programu)	100%	1	407,82
TK lub MR w przypadku obecności zmian mierzalnych	48% *	1	240,73
oznaczenie stężenia PSA i testosteron	100%	1	45,40

Badanie	Odsetek chorych	Liczba jednostek / rok	Koszt / rok [zł]
Monitorowanie leczenia			
oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące	100%	4	91,20
scyntygrafia kośćca co 6 miesięcy (w przypadku rozsiewu do kości przy włączeniu do programu)	90% **	2	734,08
TK lub RM co 6 miesięcy w przypadku obecności zmian mierzalnych przy włączeniu do programu	48% *	2	481,46
ocena aktywności aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia a następnie co miesiąc	100%	15	146,40
Łączny koszt diagnostyki			2 557,85

* – odsetek chorych ze zmianami mierzalnymi zaczerpnięto z charakterystyki populacji badania COU-AA-301;

** – odsetek chorych z przerzutami do kości zaczerpnięto z charakterystyki populacji badania COU-AA-301.

Całkowity uśredniony koszt ponoszony na diagnostykę w okresie jednego roku rozliczeniowego, na który składają się badania związane z kwalifikacją do programu i monitorowaniem leczenia, oszacowano na **2 558 zł**, co odpowiada wartości ok. 49 punktów rozliczeniowych (przy założeniu ceny punktu w wysokości 52 zł dla świadczeń w zakresie programów lekowych).

Skrajne wartości ryczałtu za diagnostykę, rozważane w ramach analizy wrażliwości, obliczono w oparciu o najniższe (lub najwyższe) ceny jednostkowe uwzględnionych badań diagnostycznych i laboratoryjnych, zakładając dodatkowo wykonanie tańszego z badań obrazowych (TK) w wariantcie minimalnym i droższego (RM) w wariantcie maksymalnym. Minimalne i maksymalne ceny jednostkowe dla badań z zakresu ASDK obliczono w oparciu o skrajne wartości punktu rozliczeniowego dla poszczególnych świadczeniodawców, a dla pozostałych badań – skrajne wartości cen rynkowych w uwzględnionych placówkach. Obliczone koszty ryczałtu za diagnostykę wyniosły odpowiednio 2 046 zł (min.) i 3 203 zł (max.).

Zgodnie z zasadami monitorowania terapii w programie przyjęto, że wizyty ambulatoryjne odbywają się co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia abirateronem, a następnie z częstotliwością raz w miesiącu (PPL Zytiga 2012). Wycena porady ambulatoryjnej w programie (świadczenie „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z „Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe”), wynosi 2 punkty, tj. 104 zł.

Koszt diagnostyki i wizyt monitorujących w ramieniu leczenia wyłącznie objawowego oszacowano na podstawie danych polskiego eksperta, zgodnie z którymi 80% pacjentów wymaga wizyty ambulatoryjnej co 8-12 tygodni (chorzy otrzymujący bisfosfoniany – co 4 tygodnie), a diagnostyka obejmuje (poza badaniami rozliczanymi w ramach porady) wykonanie w zależności od potrzeby badania tomo-

grafii komputerowej u 10% chorych, rezonansu magnetycznego u 5% lub scyntygrafii kości u 20% pacjentów. W analizie założono, że podobnie jak w ramach programu, badania obrazowe są wykonywane średnio raz na 6 miesięcy. Jednostkowy koszt porady onkologicznej, w wysokości 69,72 zł, obliczono jako iloczyn wyceny punktowej dla świadczenia specjalistycznego 2-go typu (W12) z „Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych” (7 punktów; NFZ 81/2011) oraz średniej ceny punktu w poradni onkologicznej (9,96 zł wg danych NFZ za 2012 rok; zob. Załącznik 3.3.1). Uwzględniając wyceny jednostkowe badań z zakresu ASDK (zob. *Tabela 8*) oraz wizyty onkologicznej, koszt diagnostyki i monitorowania pacjentów leczonych wyłącznie objawowo w okresie wolnym od progresji wynosi 55,84 zł w przeliczeniu na okres 3-tygodniowy.

1.2.13.3.5 Leczenie towarzyszące i terapia objawowa w okresie wolnym od progresji (PFS)

Leczenie chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego w okresie hormonooporności obejmuje między innymi radioterapię, przeciwbólowe leczenie farmakologiczne, bisfosfoniany, kortykosteroidy oraz chemioterapię. Wszystkie wymienione metody mają charakter postępowania paliatywnego (*Senkus-Konefka 2007*).

Zużycie zasobów, związanych ze stosowaniem leczenia towarzyszącego i terapii objawowej chorego w okresie wolnym od progresji, uzyskano od polskiego eksperta klinicznego w ramach badania ankietowego. Koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia mCRPC analizowano oddzielnie (zob. Rozdział 1.2.13.3.4). Ponieważ leczenie objawowe jest stosowane także w grupach aktywnego leczenia mCRPC, a uwzględnione rodzaje zasobów nie są bezpośrednio związane ze stosowaną interwencją, w analizie założono, że cykliczne koszty w stanie PFS będą jednakowe w każdym z ramion leczenia.

Rodzaje i wielkość zużywanych zasobów, wraz z kalkulacją średniego tygodniowego kosztu z perspektywy wspólnej płatników, przedstawiono w poniższej tabeli. W kalkulacji kosztów farmakoterapii brano pod uwagę najtańsze preparaty z punktu widzenia płatników, a szczegółowe ceny leków i świadczeń uwzględnionych w analizie kosztów przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.2).

Tabela 12. Zużyte zasoby i kalkulacja kosztów leczenia objawowego w stanie wolnym od progresji choroby (PFS).

Rodzaj zużytych zasobów	Odsetek leczonych	Wielkość zużytych zasobów	Koszt / 21 dni [zł]	
			NFZ + pacjent	NFZ
Kortykosteroidy	80%	Encorton 10 mg/d	koszt GKS uwzględniony oddzielnie w analizie	

Rodzaj zużytych zasobów	Odsetek leczonych	Wielkość zużytych zasobów	Koszt / 21 dni [zł]	
			NFZ + pacjent	NFZ
Bisfosfoniany	69%	Zometa 4 mg co 4 tygodni, pamidronian 90 mg co 4 tygodni; założono udziały po 50% obu preparatów	590,74	589,91
Denosumab	5%	120 mg co 4 tyg.	64,00	64,00
Agoniści LHRH	95%	najtańszy agonista LHRH stosowany co 3 mies. (leuprorelina – Eligard 22,5 mg; tryptorelina – Diphereline SR 11,25)	215,16	213,03
Leki przeciwbólowe	80%	zob. załącznik, Rozdział 3.2.3	12,59	10,33
Hospitalizacje	10%	Założono 1 hospitalizację/rok, rozliczaną poprzez grupę JGP: L46 – choroby gruczołu krokowego	3,60	3,60
Łącznie			886,10 zł	880,88 zł

Cykliczny, 3-tygodniowy koszt leczenia objawowego (z wyłączeniem uwzględnionych oddzielnie kosztów kortykosteroidów, diagnostyki i monitorowania leczenia) w stanie przed wystąpieniem progresji choroby wynosi 886 zł z perspektywy wspólnej płatnika. Z uwagi na częściowe współpłacenie chorego za niektóre leki, koszt z perspektywy płatnika publicznego jest nieznacznie niższy i wynosi 881 zł/cykl 3-tygodniowy. Większość wydatków jest związana ze stosowaniem bisfosfonianów oraz analogów gonadoliberyny.

1.2.13.3.6 Leczenie w okresie po wystąpieniu progresji choroby (PPS)

Postępowanie lecznicze po wystąpieniu progresji choroby u chorych z opornym na kastrację RGK ma charakter wyłącznie paliatywny i obejmuje stosowanie leków przeciwbólowych, analogów LHRH, kortykosteroidów, bisfosfonianów w przebiegu przerzutów do kości, paliatywnej radioterapii i ewentualnie dalszej chemioterapii. Dane dotyczące zużycia zasobów dla stanu po progresji, stanowiące podstawę kalkulacji średniego cyklicznego kosztu, uzyskano od polskiego eksperta klinicznego w ramach badania ankietowego. Jako że wystąpienie progresji choroby jest równoznaczne z zakończeniem dotychczasowego aktywnego leczenia, założono, że wielkość zużywanych zasobów po progresji jest jednakowa w każdym z ramion, tj. niezależna od uprzednio stosowanej interwencji. Rodzaje i wielkość zużywanych zasobów wraz z kalkulacją średniego 3-tygodniowego kosztu z perspektywy wspólnej płatników, przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegółowe dane dotyczące jednostkowych kosztów uwzględnionej farmakoterapii, hospitalizacji i radioterapii przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.2). W szczególności, w Rozdziale 3.2.4 omówiono szerzej kalkulację kosztów dalszego aktywnego leczenia (z zastosowaniem chemioterapii docetakselem) po progresji choroby w trakcie terapii abirateronem lub BSC.

Tabela 13. Zużyte zasoby i kalkulacja kosztów w stanie po wystąpieniu progresji choroby.

Rodzaj zużytych zasobów	Odsetek leczonych	Wielkość zużytych zasobów	Koszt / 21 dni [zł]	
			NFZ + pacjent	NFZ
Leki przeciwbólowe	80%	zob. załącznik, Rozdział 3.2.3	20,15	16,53
Radioterapia paliatywna	30%	1-2 kursy radioterapii (założono średnio 1,5/rok)	1 216,80*	1 216,80*
Bisfosfoniany	60%	Zometa 4 mg co 4 tygodni, pamidronian 90 mg co 4 tygodni; założono udziały po 50% obu preparatów	513,68	512,96
Kortykosteroidy	90%	Encorton 10 mg/d	7,03	6,69
Agoniści LHRH	95%	najtańszy agonista LHRH stosowany co 3 mies. (leuprorelina – Eligard 22,5 mg; tryptorelina – Diphereline SR 11,25)	215,16	213,03
Porada onkologiczna	80%	co 3-4 tyg. (założono średnią z zakresu)	47,81	47,81
Hospitalizacje	30%	Założono 1 hospitalizację/rok, rozliczaną poprzez grupę JGP: L46 – choroby gruczołu krokowego	10,80	10,80
Diagnostyka: TK	40%	w zależności od potrzeby; założono co 6 mies.	18,09	18,09
Diagnostyka: MRI	10%	w zależności od potrzeby; założono co 6 mies.	7,05	7,05
Diagnostyka: scyntygrafia kości	50%	w zależności od potrzeby; założono co 6 mies.	23,53	23,53
Dalsza chemioterapia (po progresji w trakcie lub po terapii II linii)	30%	Powtórna terapia docetakselem (4 cykle w dawce 75 mg/m ² z uwzględnieniem kosztów leku, podania chemioterapii, stosowania profilaktycznie G-CSF u 50% chorych oraz kosztów działań niepożądanych; zob. Rozdział 3.2.4)	3 343,19*	3 337,58*
Antyandrogeny	20%	Najtańszy preparat flutamidu w dawce DDD (3x250 mg/d)	9,20	9,20
Denosumab	5%	120 mg co 4 tyg.	64,00	64,00
łącznie			1 199,58 zł	1 192,46 zł

* – koszt jednorazowy (ponoszony 1 raz /rok).

Cykliczny, 3-tygodniowy koszt leczenia objawowego, diagnostyki i monitorowania po wystąpieniu progresji choroby po terapii II rzutu mCRPC wynosi 1 200 zł z perspektywy wspólnej płatnika. Biorąc pod uwagę perspektywę wyłącznie Narodowego Funduszu Zdrowia, koszt ten oszacowano na 1 192 zł/3 tygodnie. W ramach analizy wrażliwości rozważono skrajne oszacowania kosztów w stanie po progresji choroby, zakładając odpowiednio minimalne i maksymalne zużycie zasobów o największym udziale w łącznych kosztach (chemioterapia, radioterapia i bisfosfoniany). Minimalne oszacowanie kosztu PPS obliczono przy założeniu stosowania jednego kursu radioterapii paliatywnej (dolna granica zakresu podanego przez eksperta), braku dalszej chemioterapii (założenie można uzasadnić brakiem standardów aktywnego leczenia po niepowodzeniu terapii abirateronem) oraz stosowania

mniej kosztownego bisfosfonianu (pamidronian) u wszystkich chorych wymagających terapii przerzutów do kości (uzasadnienie założenia może stanowić fakt refundacji preparatu kwasu zoledronowego – Zometa jedynie w ramach chemioterapii niestandardowej). Odwrotnie, w wariancie maksymalnego kosztu w stanie po progresji założono, że wszyscy chorzy otrzymują dalszą chemioterapię, pacjenci wymagający radioterapii otrzymują średnio 2 kursy leczenia (górną granicę zakresu podanego przez eksperta), a stosowanym bisfosfonianem jest najbardziej kosztowny preparat (Zometa). Obliczony 3-tygodniowy koszt w stanie PPS wyniósł odpowiednio 675,68 zł (min) i 1 980,65 zł (max) z perspektywy wspólnej płatników oraz 668,16 zł (min) i 1 973,49 zł (max) z perspektywy płatnika publicznego.

1.2.13.3.7 Opieka terminalna

Poza kosztami leczenia objawowego u pacjentów z progresją choroby, w analizie kosztów-żyteczności uwzględniono koszty związane z terminalną opieką nad chorym w schyłkowym okresie (3 ostatnie miesiące) życia.

Z materiałów udostępnionych w Internecie przez konsultantów wojewódzkich i konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny paliatywnej (opiekapaliatywna.org, data dostępu: 05.04.2010) wynika, że średni pobyt w hospicjum stacjonarnym (HS, OMP – Oddział medycyny paliatywnej) wynosi 19,0 dni, średnia długość leczenia w hospicjum domowym (HD) to 56,2 dnia, a na jednego pacjenta leczonego ambulatoryjnie przypada 3,5 wizyty w poradni (PMP, Poradnia medycyny paliatywnej) w ciągu jednego roku. Dostępne są też fragmentaryczne dane na temat liczby leczonych w ramach dostępnych typów świadczeń z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej.

Tabela 14. Dane konsultantów krajowych na temat leczenia paliatywnego w Polsce.

Województwo	Rok	HD		HS/OMP		PMP [liczba leczonych]
		Liczba leczonych	Średnia dł. pobytu [dni]	Liczba leczonych	Średnia dł. pobytu [dni]	
Kujawsko-Pomorskie	2005	2 830	26,53	2 256	20,98	398
Lubelskie	2006	1 639	64,8	1 972	17	788
	2005	1 001	92	2 324	16,1	1 193
Małopolskie	2005	1 100	-	1 718	-	2 478
Warmińsko-mazurskie	2008	2 300	63	1 388	22,7	1 194
	2006	2 393	60	1 717	16	-
	2005	2 237	63	1 520	19,6	256
	2004	2 038	68,2	1 363	19,8	183
Lubuskie	2008	1 913	-	560	-	930

Powyższe liczby osób korzystających z różnych typów świadczeń nie są rozłączne, tzn. większość z nich objętych jest do zgonu (w ciągu roku) opieką ambulatoryjną, stacjonarną, a także domową. Dlatego, aby nie zaniżyć rzeczywistego średniego kosztu leczenia jednego pacjenta w opiece paliatywnej/hospicyjnej przyjęto, że każdy chory korzysta sekwencyjnie ze wszystkich typów świadczeń. Stąd średni koszt leczenia pacjenta z zaawansowaną, nie poddającą się aktywnemu leczeniu, postacią choroby został obliczony jako suma przypadających na jednego pacjenta średnich kosztów wizyt ambulatoryjnych w poradni medycyny paliatywnej, pobytu w hospicjum stacjonarnym lub oddziale medycyny paliatywnej oraz pobytu w hospicjum domowym. Pominięto przy tym koszty leczenia przeciwbólowego, gdyż zostały one uwzględnione w kalkulacji kosztów leczenia objawowego w stanie po wystąpieniu progresji (zob. Rozdział 1.2.13.3.6).

W ramach katalogu świadczeń opieki paliatywnej i hospicyjnej (NFZ 79/2011) realizowane są następujące rodzaje świadczeń: świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym, świadczenia w hospicjum domowym, porada w poradni medycyny paliatywnej oraz (nieadekwatne dla populacji rozważanej w analizie) świadczenia w hospicjum domowym dla dzieci. Jednostką rozliczeniową zakresu świadczeń stanowi odpowiednio osobodzień lub porada. Średni koszt osobodnia (HS/OMP, HD) i wizyty ambulatoryjnej (PMP) obliczono na podstawie wyceny tych świadczeń przez NFZ na rok 2011 (zob. Rozdział 3.3.2). Koszty te wynoszą odpowiednio 212,35 zł i 42,26 zł/osobodzień oraz 34,57 zł/wizytę.

Kalkulację kosztu opieki terminalnej w ostatnich trzech miesiącach życia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Oszacowanie kosztu opieki terminalnej w zaawansowanym RGK.

	Zużycie zasobów na pacjenta / rok	Koszt jednostkowy [zł]	Łączny koszt na jednego pacjenta [zł/3 miesiące]
Poradnia medycyny paliatywnej (PMP)	3,5 wizyty	34,57	30,25
Hospicjum stacjonarne lub oddział medycyny paliatywnej (HD/OMP)	19,0 dni	212,35	1 009,73
Hospicjum domowe (HD)	56,2 dnia	42,26	593,33
Średni koszt opieki terminalnej [zł]			1 633,31

Ostatecznie, jednorazowy koszt opieki terminalnej w ostatnich trzech miesiącach życia chorego oszacowano na 1 633 zł. Koszty opieki hospicyjnej są ponoszone w całości z budżetu płatnika publicznego.

1.2.14 Walidacja modelu

Walidację wewnętrzną przeprowadzono z zastosowaniem standardowych procedur – testowania wyników przy użyciu skrajnych i zerowych wartości oraz analizy kodu programu. W celu wykonania walidacji konwergencji wykonano wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych oceniających efektywność kosztów abirateronu w leczeniu opornego na kastrację RGK.

1.2.15 Jednokierunkowa (deterministyczna) analiza wrażliwości

Celem oceny wpływu zmian wartości kluczowych parametrów modelu na wyniki końcowe analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Założenia poszczególnych wariantów analizy wrażliwości omówiono w poprzednich rozdziałach analizy, a ich podsumowane zestawiono poniżej w formie tabelarycznej.

Tabela 16. Warianty analizy wrażliwości dla porównania abirateronu z BSC w ramach analizy kosztów-użyteczności.

Parametr / założenie	Założenie w analizie podstawowej	Założenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie / źródło
Populacja analizy przeżycia	Chorzy z badania COU-AA-301, otrzymujący uprzednio jeden rzut chemioterapii	Populacja ITT z badania COU-AA-301	Zob. Rozdział 1.2.13.1
Modelowanie przeżycia całkowitego (OS)	Estymator Kaplana-Meiera; następnie (od momentu, gdy liczba pacjentów obserwowanych a analizie przeżycia spadła do 10% populacji wyjściowej) ekstrapolacja funkcją wykładniczą: $K-M + 10\%$ + funkcja wykładnicza	Ekstrapolacja funkcją Weibulla: $K-M + 10\%$ + funkcja Weibulla	Zob. Rozdział 1.2.13.1.1
		Odcięcie danych Kaplana-Meiera na poziomie 5% odsetka obserwowanych: $K-M + 5\%$ + funkcja wykładnicza	
		Funkcja parametryczna (Weibulla) w pełnym horyzoncie modelu	
		Dolna granica 95% CI dla estymatora Kaplana-Meiera OS	
Modelowanie przeżycia bez progresji (PFS)	Estymator Kaplana-Meiera; następnie (od momentu, gdy liczba pacjentów obserwowanych a analizie przeżycia spadła do 5% populacji wyjściowej) ekstrapolacja funkcją wykładniczą: $K-M + 5\%$ + funkcja wykładnicza	Ekstrapolacja funkcją Weibulla: $K-M + 5\%$ + funkcja Weibulla	Zob. Rozdział 1.2.13.1.2
		Odcięcie danych Kaplana-Meiera na poziomie 10% odsetka obserwowanych: $K-M + 10\%$ + funkcja wykładnicza	
		Brak odcięcia danych Kaplana-Meiera: $K-M +$ funkcja wykładnicza	
		Górna granica 95% CI dla estymatora Kaplana-Meiera OS	
Użyteczność mCRPC	0,78 (COU-AA-301)	Min: 0,58 (Sandblom 2004)	Zakres wartości w opar-

Parametr / założenie	Założenie w analizie podstawowej	Założenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie / źródło
przed wystąpieniem progresji choroby		Max: 0,86 (<i>Bennet 1997</i>)	ciu o przegląd systematyczny literatury (zob. Rozdział 1.2.13.2)
Zwiększenie użyteczności w trakcie leczenia abirateronem	0,046 (<i>COU-AA-301</i>)	Min: 0,0368 Max: 0,0552	Zmiana wartości podstawowej o $\pm 20\%$; zakres na podst. <i>NICE STA Abiraterone 2012</i>
Użyteczność mCRPC po wystąpieniu progresji choroby	0,50 (<i>Sandblom 2004</i>)	Min: 0,25 (<i>Stewart 2005</i>) Max: 0,56 (<i>Frosch 2001</i>)	Zakres wartości w oparciu o przegląd systematyczny literatury (zob. Rozdział 1.2.13.2)
Koszty diagnostyki w programie	2 558 zł (obie perspektywy)	Min: 2 046 zł (obie perspektywy) Max: 3 203 zł (obie perspektywy)	Na podstawie skrajnych cen jednostkowych badań; szczegółowe założenia w Rozdziale 1.2.13.3.4
Koszty w stanie po wystąpieniu progresji (PPS)	1 203 zł (perspektywa wspólna); 1 196 zł (perspektywa NFZ)	Min: 676 zł (perspektywa wspólna); 668 zł (perspektywa NFZ) Max: 1 981 zł (perspektywa wspólna); 1 973 zł (perspektywa NFZ)	Na podstawie skrajnych założeń dotyczących zużycia zasobów: szczegóły w Rozdziale 1.2.13.3.6)
Horyzont modelu	10 lat	Horyzont badania klinicznego (20,2 mies.) 5 lat	20,2 mies. – mediana okresu obserwacji w uaktualnionej analizie przeżycia w badaniu <i>COU-AA-301</i>
Roczna stopa dyskontowania	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych 5% dla kosztów, brak dyskontowania wyników zdrowotnych Brak dyskontowania	Standardowe warianty dyskontowania zalecane w polskich wytycznych oceny technologii medycznych (<i>AOTM 2010</i>)

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.4.3.

1.2.16 Wielokierunkowa analiza scenariuszy – optymistycznego i pesymistycznego

Założenia scenariuszy: optymistycznego i pesymistycznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Założenia scenariuszy skrajnych analizy kosztów-użyteczności.

Parametr	Scenariusz optymistyczny	Scenariusz pesymistyczny
użyteczność w stanie PFS	maksymalna (0,86; <i>Bennet 1997</i>)	minimalna (0,58; <i>Sandblom 2004</i>)
przeżycie całkowite w ramieniu abirateronu	maksymalne (górną granicę 95% CI estymatora Kaplana-Meiera w ramieniu abirateronu)	minimalne (założenie braku różnic w OS poza horyzontem badania <i>COU-AA-301</i> , tj. przyjęcie hazardu zgonu w ramieniu abirateronu na poziomie wartości dla BSC (0,0404/cykl; por. Rozdział 1.2.13.1.1)

Scenariusze: optymistyczny i pesymistyczny, skonstruowano w oparciu o skrajne założenia związane z kluczowymi parametrami modelu: użytecznością RGK w fazie stabilnej (w okresie wolnym od progresji) oraz wpływem abirateronu na przeżycie całkowite. Wyniki analizy przedstawiono w Rozdziale 1.4.4.

1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dla abirateronu

1.3.1 Metodyka

1.3.1.1 Cel

Przegląd opracowań wtórnych (badań ekonomicznych i pełnych raportów HTA) został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównania wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

1.3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

1.3.1.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- Cochrane Library;
- Medline przez PubMed;
- EmBase przez Elsevier.

Dodatkowo przeszukano zasoby internetu (google.com).

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych w wymienionych wyżej bazach danych przeprowadzono zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabeli poniżej. Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla abirateronu.

Nr	Zapytania (kwerendy)
#1	abiraterone OR zytiga OR prednisolone OR prednisone OR cabazitaxel OR jevtana OR mitoxantrone OR pralifan OR mitozantrone OR docetaxel OR taxotere
#2	castration-resistant prostate cancer OR hormone-resistant prostate cancer OR hormone-refractory prostate cancer OR metastatic castration-resistant prostate cancer OR CRPC OR HRPC
#3	decision tree OR markov model OR discrete event simulation OR economic analysis OR economic OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-minimization OR DES OR CMA OR CEA OR CUA
#4	#1 AND #2 AND #3

Data ostatniego wyszukiwania: 30 stycznia 2012 r.

1.3.1.4 Kryteria włączania i wykluczania analiz ekonomicznych

Przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty HTA oraz analizy ekonomiczne, opublikowane w postaci pełnych tekstów, jak również doniesienia konferencyjne, przedstawiające ocenę ekonomiczną jednego z pięciu preparatów stosowanych w drugiej linii leczenia hormonoopornego lub opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.

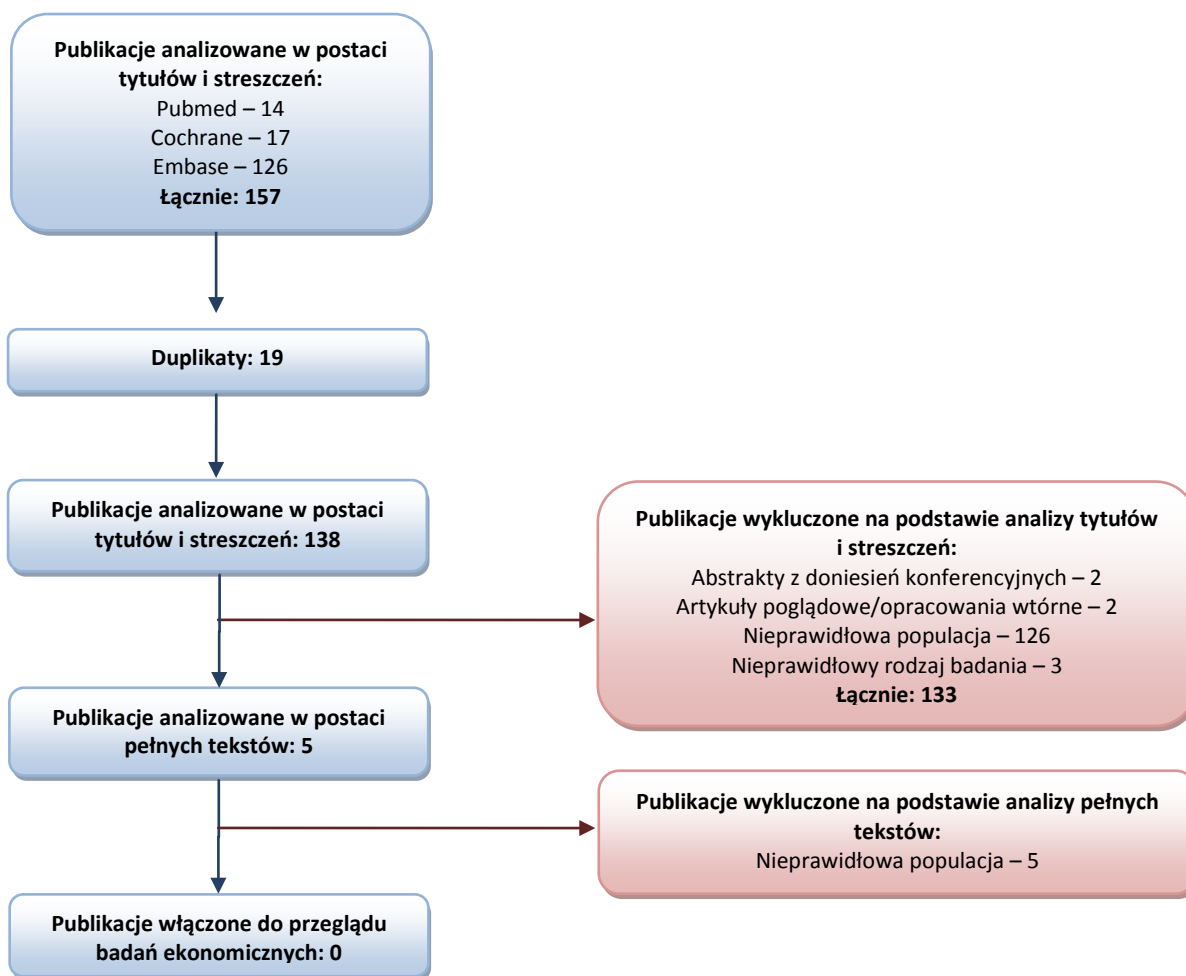
- abirateronu;
- prednizolonu lub prednizonu;
- kabazytakselu;
- mitoksantronu;
- docetekselu (reterapia).

Nie zastosowano żadnych dodatkowych kryteriów włączenia lub wykluczania.

1.3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku zastosowania wyżej opisanej strategii wyszukiwania uzyskano łącznie 157 trafień (Pubmed – 14, Cochrane Library – 17, Embase – 126) obejmujących 134 publikacje oraz 23 duplikaty. Po przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 5 publikacji, jednak żadna z nich nie spełniła przyjętych *a priori* kryteriów włączenia. Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 7. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.



W wyniku wykonanego przeglądu nie odnaleziono badań ekonomicznych oceniających którąkolwiek z opisanych w niniejszym raporcie interwencji. Leczenie chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego w trakcie remisji po chemioterapii zawierającej docetaksel, stanowiące przedmiot analizy, jest jedynym zarejestrowanym zastosowaniem leku.

1.4 Wyniki analizy ekonomicznej: Abirateron vs leczenie wyłącznie objawowe (BSC)

Zgodnie z Rozporządzeniem 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 2012), analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzone równoległe w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Jako że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), wyniki analizy przedstawiono w wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego przez podmiot odpowiedzialny instrumentu podziału ryzyka, [REDACTED]
- bez uwzględnienia RSS.

1.4.1 Analiza podstawowa

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

- Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych każdej z porównywanych strategii leczenia mCRPC
- Oszacowanie wartości współczynnika ICUR, tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastąpienia leczenia wyłącznie objawowego terapią dodaną abirateronem we wnioskowanej populacji
- Oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Zytiga®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY przy zastosowaniu abirateronu jako terapii dodanej do BSC jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (99 543 zł/QALY)
- Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.

Wyniki przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

1.4.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

1.4.1.1.1 Perspektywa wspólna płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowite) oraz wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia mCRPC, uzyskane w modelu kosztów-użyteczności dla dożywotniego horyzontu czasowego. Oszacowania kosztów przeprowadzono z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy, z uwzględnieniem dyskontowania na poziomie 5%/rok. Wyniki zdrowotne przedstawiono w wartościach dyskontowanych (3,5% rocznie) oraz bez dyskontowania.

Tabela 19. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, uwzględnienie RSS).

Koszty / wyniki zdrowotne	Abirateron	BSC
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z wyłącznym leczeniem objawowym (BSC) z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, w populacji pacjentów z opornym na kastrację, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po zastosowaniu chemioterapii docetakselem, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Wyniki analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z BSC (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, uwzględnienie RSS).

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.4.1.1.2 Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego) oraz wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia mCRPC, uzyskane w modelu kosztów-użyteczności dla dożywotniego horyzontu czasowego. Oszacowania kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z uwzględnieniem dyskontowania na poziomie 5%/rok. Wyniki zdrowotne przedstawiono w wartościach dyskontowanych (3,5% rocznie) oraz bez dyskontowania.

Tabela 21. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych (perspektywa płatnika publicznego, uwzględnienie RSS).

Koszty / wyniki zdrowotne	Abirateron	BSC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty / wyniki zdrowotne	Abirateron	BSC
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-żyteczności abirateronu w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym z perspektywy kosztów płatnika publicznego.

Tabela 22. Wyniki analizy kosztów-żyteczności abirateronu w porównaniu z wyłącznym leczeniem objawowym (perspektywa płatnika publicznego, uwzględnienie RSS).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów Abirateron vs BSC [zł]	Różnica efektów Abirateron vs BSC [QALY]	ICUR [zł/QALY]
BSC (najlepsze leczenie objawowe)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Abirateron	[redacted]	[redacted]			

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

1.4.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

1.4.1.2.1 Perspektywa wspólna płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego) oraz wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia mCRPC, uzyskane w modelu kosztów-użyteczności dla dożywotnego horyzontu czasowego. Oszacowania kosztów przeprowadzono z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy, z uwzględnieniem dyskontowania na poziomie 5%/rok. Wyniki zdrowotne przedstawiono w wartościach dyskontowanych (3,5% rocznie) oraz bez dyskontowania.

Tabela 23. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, nieuwzględnienie RSS).

Koszty / wyniki zdrowotne	Abirateron	BSC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z wyłączeniem leczeniem objawowym (BSC) z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, w populacji pacjentów z opornym na kastrację, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po zastosowaniu chemioterapii docetakselem, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Wyniki analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z BSC (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, nieuwzględnienie RSS).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów Abirateron vs BSC [zł]	Różnica efektów Abirateron vs BSC [QALY]	ICUR [zł/QALY]

1.4.1.2.2 Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowite) oraz wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia mCRPC, uzyskane w modelu kosztów-użyteczności dla dożywotniego horyzontu czasowego. Oszacowania kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z uwzględnieniem dyskontowania na poziomie 5%/rok. Wyniki zdrowotne przedstawiono w wartościach dyskontowanych (3,5% rocznie) oraz bez dyskontowania.

Tabela 25. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych (perspektywa płatnika publicznego, nieuwzględnienie RSS).

Koszty / wyniki zdrowotne	Abirateron	BSC
		828

Koszty / wyniki zdrowotne	Abirateron	BSC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym z perspektywy kosztów płatnika publicznego.

Tabela 26. Wyniki analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z wyłącznym leczeniem objawowym (perspektywa płatnika publicznego, nieuwzględnienie RSS).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów Abirateron vs BSC [zł]	Różnica efektów Abirateron vs BSC [QALY]	ICUR [zł/QALY]
BSC (najlepsze leczenie objawowe)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Abirateron	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

1.4.1.3 Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.

1.4.1.4 Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

W poniższej tabeli wyszczególniono w formie tabelarycznej założenia, na podstawie których przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym. Szczegółowe omówienie założeń oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (zob. Rozdział 1.2).

Tabela 28. Wyszczególnienie założeń analizy ekonomicznej.

Założenie w modelu	Objaśnienie
Populacja	dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC), u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel
Interwencja	Abirateron (Zytiga®), stosowany w dawce 1 000 mg/d (4 tab. × 250 mg) w skojarzeniu z glikokortykosteroidem (prednizon w dawce 10 mg/d).
Komparatory	wyłączne leczenie objawowe (BSC), obejmujące stosowanie glikokortykosteroidów, paliatywnej radioterapii, antybiotyków, leków przeciwbólowych oraz innej terapii wspomagającej wg zapotrzebowania chorego;
Miara efektu zdrowotnego	lata życia skorygowane o jakość (QALY – miara podstawowa), lata życia (miara dodatkowa)
	[Redacted content]
	[Redacted content]
	[Redacted content]
	[Redacted content]
	[Redacted content]
	[Redacted content]
	[Redacted content]
	[Redacted content]
	[Redacted content]
	[Redacted content]
	[Redacted content]
Horyzont czasowy	W analizie przyjęto horyzont 10 lat jako odpowiadający horyzontowi dożywności
Perspektywa	Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach: z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia [NFZ] oraz pacjenta); wyłącznie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)
Dyskontowanie	W analizie przyjęto roczną stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych
Technika analityczna	Porównawczą analizę abirateronu z podstawowym komparatorem w analizie (BSC) przeprowadzono w ramach analizy kosztów-użyteczności (ang. <i>Cost-Utility Analysis, CUA</i>). Jako, że dodatkową miarę wyniku zdrowotnego stanowiły uzyskane lata życia, równoległe wykonano analizę kosztów-efektywności (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis, CEA</i>)

Założenie w modelu	Objaśnienie
Struktura modelu	Progresywny model trójstanowy (ze stanami: PFS – okres wolny od progresji, PPS – okres po wystąpieniu progresji oraz zgon); model kohortowy (homogeniczna kohorta wyjściowa, brak uwzględnienia indywidualnych charakterystyk), deterministyczny (brak rozkładów prawdopodobieństw parametrów modelu)
Długość cyklu w modelu	21 dni; zastosowano korektę połowy cyklu
Modelowanie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)	W oparciu o krzywe Kaplana-Meiera OS i PFS w ramionach abirateronu/prednizonu oraz placebo/prednizonu z rejestracyjnego badania RCT <i>COU-AA-301</i> (chorzy otrzymujący uprzednio jeden rzut chemioterapii); poza horyzontem dostępnym w badaniu wykonano ekstrapolację funkcją wykładniczą dopasowaną do danych obserwowanych
Użyteczności stanów zdrowia	Określone w oparciu o przegląd systematyczny badań użyteczności, oddzielnie dla stanów PFS (okres wolny od progresji choroby) i PPS (okres po wystąpieniu progresji); założono także wzrost użyteczności w ramieniu abirateronu w okresie wolnym od progresji, w oparciu o dane z badania RCT (<i>COU-AA-301</i>)
Uwzględnione koszty	Koszty nabycia i podania interwencji; koszty diagnostyki i monitorowania leczenia; koszty dalszej chemioterapii u części chorych (po progresji choroby) oraz stosowania G-CSF; koszty leczenia objawowego, terapii towarzyszącej, wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji w podziale na okres przed (PFS) i po (PPS) wystąpieniu progresji, w oparciu o przeprowadzenie badania ankietowe zużycia zasobów w Polsce; koszty opieki terminalnej w schyłkowej fazie życia

1.4.2 Analiza kosztów-efektywności (CEA)

1.4.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Analizę porównawczą abirateronu z podstawowym komparatorem (brak aktywnego leczenia) przeprowadzono dodatkowo dla zyskanych lat życia (LYG). Wyniki analizy kosztów-efektywności przedstawiono w tabeli.

Tabela 29. Wyniki analizy kosztów-efektywności abirateronu w porównaniu z wyłącznym leczeniem objawowym (perspektywa wspólna, uwzględnienie RSS).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [LYG]	Różnica kosztów Abirateron vs BSC [zł]	Różnica efektów Abirateron vs BSC [LYG]	ICER [zł/LYG]
BSC (najlepsze leczenie objawowe)	████	████	████	████	████
Abirateron	████	████			

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

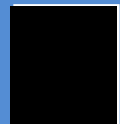
[Redacted text block]

1.4.3 Analiza wrażliwości

1.4.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

1.4.3.1.1 Perspektywa wspólna płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy

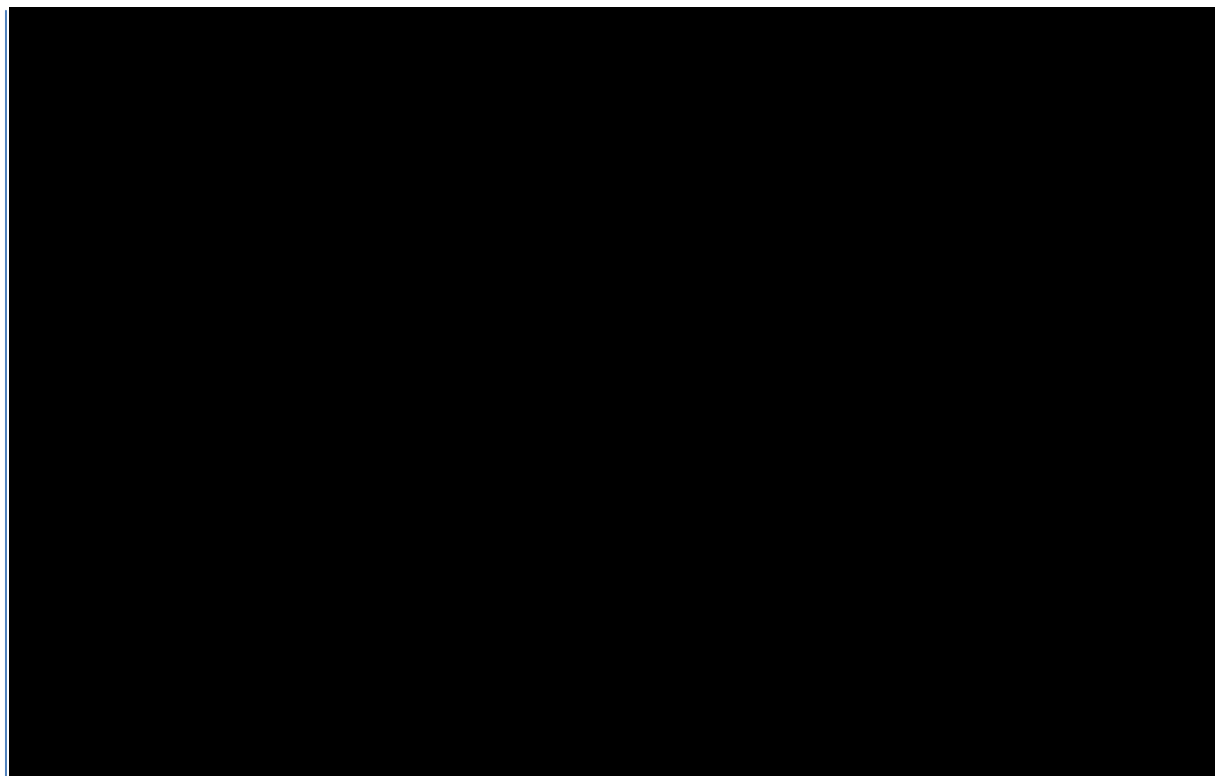
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla analizy podstawowej kosztów-
użyteczności z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, w wariancie uwzględniającym proponowany
instrument RSS, przedstawiono poniżej w formie tabelarycznej i na wykresie.



Wariant analizy wrażliwości	Koszty – abirateron [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – abirateron [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa [zł] *
Min. koszty diagnostyki w programie	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████ ████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████ ████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

* Cena zbytu netto za opakowanie Zytiga® 250 mg, 120 tab.

Wykres 8. Jednokierunkowa analiza wrażliwości dla porównania abirateronu z BSC (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, uwzględnienie RSS).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.4.3.1.2 Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 32. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania abirateronu z BSC (perspektywa płatnika publicznego, uwzględnienie RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – abirateron [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – abirateron [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa [zł] *
Wariant podstawowy									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – abirateron [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – abirateron [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa [zł] *
Min. koszty diagnostyki w programie	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████ ████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████ ████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

* Cena zbytu netto za opakowanie Zytiga® 250 mg, 120 tab.

Z uwagi na bardzo niski udział wydatków chorego w kosztach całkowitych i w konsekwencji bardzo zbliżone wyniki analiz z perspektywy wspólnej i perspektywy płatnika publicznego, wnioski z niniejszej analizy wrażliwości są identyczne jak w szczegółowo omówionej analizie uwzględniającej perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (zob. Rozdział 1.4.3.1.1).

1.4.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

1.4.3.2.1 Perspektywa wspólna płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono poniżej w formie tabelarycznej i na wykresie. Z uwagi na bardzo niski udział wydatków chorego w kosztach całkowitych i w konsekwencji bardzo zbliżone wyniki analiz z perspektywy wspólnej i perspektywy płatnika publicznego, analizę wrażliwości przedstawiono wyłącznie z perspektywy wspólnej, jednak uzyskane w analizie wnioski są identyczne patrząc z punktu widzenia płatnika publicznego.

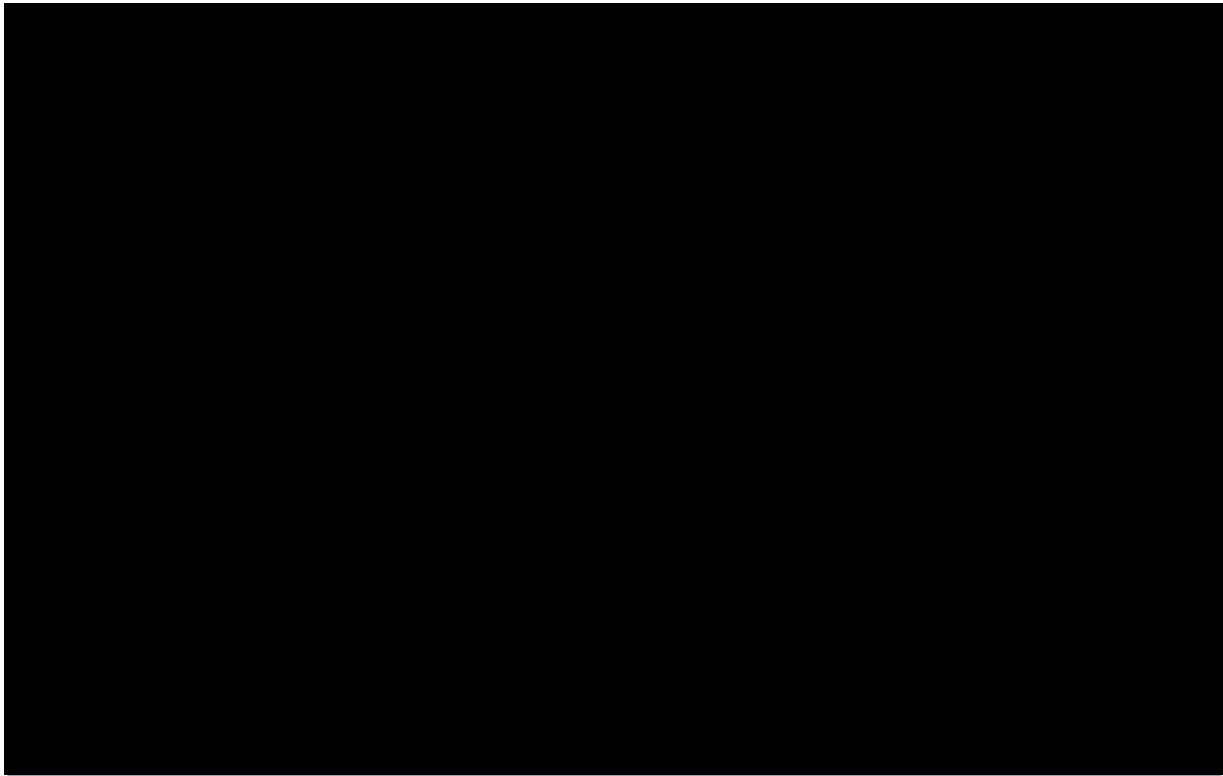
Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania abirateronu z BSC (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, nieuwzględnienie RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – abirateron [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – abirateron [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa [zł] *
Wariant podstawowy									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – abirateron [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – abirateron [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa [zł] *
Min. koszty diagnostyki w programie	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████ ████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████ ████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

* Cena zbytu netto za opakowanie Zytiga® 250 mg, 120 tab.

Wykres 9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości dla porównania abirateronu z BSC (perspektywa
wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, nieuwzględnienie RSS).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.4.3.2.2 Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono poniżej w formie tabelarycznej i na wykresie. Z uwagi na bardzo niski udział wydatków chorego w kosztach całkowitych i w konsekwencji bardzo zbliżone wyniki analiz z perspektywy wspólnej i perspektywy płatnika publicznego, analizę wrażliwości przedstawiono wyłącznie z perspektywy wspólnej, jednak uzyskane w analizie wnioski są identyczne patrząc z punktu widzenia płatnika publicznego.

Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania abirateronu z BSC (perspektywa płatnika publicznego, nieuwzględnienie RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – abirateron [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – abirateron [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa [zł] *
Wariant podstawowy									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – abirateron [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – abirateron [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa [zł] *
Min. koszty diagnostyki w programie	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████ ████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████ ████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

* Cena zbytu netto za opakowanie Zytiga® 250 mg, 120 tab.

Z uwagi na bardzo niski udział wydatków chorego w kosztach całkowitych i w konsekwencji bardzo zbliżone wyniki analiz z perspektywy wspólnej i perspektywy płatnika publicznego, wnioski z niniejszej analizy wrażliwości są identyczne jak w szczegółowo omówionej analizie uwzględniającej perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (zob. Rozdział 1.4.3.2.1).

1.4.4 Analiza scenariuszy: optymistycznego i pesymistycznego

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszy: najbardziej optymistycznego i najbardziej pesymistycznego, dla porównania abirateronu z leczeniem objawowym (BSC) w terapii opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC). Założenia przyjęte w scenariuszach omówiono w Rozdziale 1.2.16.

Tabela 35. Wyniki analizy scenariuszy: optymistycznego i pesymistycznego (abirateron vs BSC).

Scenariusz	Analiza	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	% zmiana ICUR względem analizy podst.
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

1.5 Dyskusja

Analizę ekonomiczną wykonano celem oceny opłacalności zastosowania produktu leczniczego Zytiga® w leczeniu opornego na kastrację, przerzutowego raka gruczołu krokowego (mCRPC) w ramach programu lekowego finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Dostępne metody leczenia w rozważanym wskazaniu są bardzo ograniczone, a u większości pacjentów (60-70% w Polsce wg danych ekspertów klinicznych) po niepowodzeniu chemioterapii pierwszej linii, stosuje się wyłącznie paliatywne leczenie objawowe. Możliwość zastosowania powtórnej terapii docetakselem ogranicza się do pacjentów z długotrwałą odpowiedzią na pierwotną chemioterapię i dobrą tolerancją wcześniejszego leczenia, a dowody na skuteczność reterapii są niskiej jakości (badania w większości retrospektywne, brak badań z grupą kontrolną). Według szacunków ekspertów, odsetek chorych kwalifikujących się do ponownego leczenia docetakselem nie przekracza 1/3 chorych leczonych w pierwszej linii. Biorąc pod uwagę obecne udziały poszczególnych strategii leczenia mCRPC u chorych leczonych wcześniej docetakselem w Polsce, jako główny komparator dla abirateronu w niniejszej analizie uznano najczęściej stosowaną metodę postępowania, tj. wyłączone leczenie objawowe (BSC). Terapia objawowa w przebiegu zaawansowanego RGK obejmuje m.in. przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów (głównie prednizon), leków przeciwbólowych, agonistów LHRH, bisfosfoniaków oraz paliatywnej radioterapii. Leczenie objawowe towarzyszy także aktywnej terapii RGK z zastosowaniem abirateronu lub schematów chemioterapii. W rejestracyjnym badaniu RCT III fazy *COU-AA-301*, kontrolę dla abirateronu stanowiła grupa placebo/prednizon, w ramach której stosowano także inne metody leczenia objawowego wg indywidualnych potrzeb chorego. Grupę placebo z badania *COU-AA-301* uznano za reprezentatywną dla strategii leczenia objawowego w praktyce klinicznej, dlatego wyniki badania stanowiły podstawowe źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej oraz użyteczności dla porównywanych strategii abirateronu i BSC. Analizę wykonano w oparciu o model farmakoekonomiczny kosztów-użyteczności ze standardowymi stanami zdrowotnymi w modelowaniu zaawansowanych nowotworów (okres wolny od progresji choroby, okres po progresji choroby, zgon). Biorąc pod uwagę paliatywny charakter leczenia mCRPC, struktura modelu trójstanowego jest odpowiednia dla rozważanego problemu zdrowotnego. W odróżnieniu od klasycznych modeli Markowa, w których rozkład chorych w poszczególnych stanach jest wyznaczany poprzez macierz prawdopodobieństw przejść między stanami, w modelu posługiwano się bezpośrednio skumulowanymi prawdopodobieństwami przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji z badania *COU-AA-301*, na podstawie których obliczano proporcje chorych znajdujących się w danym cyklu w poszczególnych stanach. Znajomość rozkładu pacjentów z kohorty w poszczególnych stanach zdrowot-

nych jest konieczna i wystarczająca do obliczenia kosztów i efektów w modelu, wobec czego zastosowana metoda oszczędza kalkulacji prawdopodobieństw przejść między każdą parą stanów oraz koniecznych w takim przypadku dodatkowych założeń (zwłaszcza w typowym przypadku braku danych dotyczących ryzyka zgonu w podziale na chorych z progresją lub bez progresji choroby).

[Redacted text block]

[Redacted] Biorąc pod uwagę, że rozważana technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej standardowej metody aktywnego leczenia o udowodnionej skuteczności, w określeniu granicy efektywności kosztowej abirateronu zasadne wydaje się podejście egalitarne.

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mocną stroną analizy jest wykorzystanie, jako źródła danych dotyczących skuteczności klinicznej oraz użyteczności, wysokiej jakości badania rejestracyjnego III fazy *COU-AA-301*. Dostępność do danych z poziomu pacjenta umożliwiła wykonanie analizy w wybranych populacjach oraz przy użyciu różnorodnych technik modelowania przeżycia. Przeprowadzona w ramach badania *COU-AA-301* ocena jakości życia związanej ze zdrowiem za pomocą kwestionariusza FACT-P posłużyła do wyznaczenia użyteczności w okresie trwania leczenia. Dzięki temu podejściu kluczowe dane modelu (skuteczność i użyteczność) pochodziły z tej samej populacji. Z drugiej strony jako pewne ograniczenie można uznać pośredni sposób szacowania użyteczności poprzez przekształcenie wyników ze specyficznego kwestionariusza HRQoL na miarę użyteczności z użyciem specjalnie opracowanego algorytmu mapującego. Inne ograniczenie danych dotyczących użyteczności wynika z faktu, że pomiar jakości życia w badaniu RCT ograniczał się do okresu wolnego od progresji choroby, w związku z tym wartość użyteczności dla stanu po progresji z konieczności pochodziła z odrębnego badania. Należy jednak dodać, że wybór użyteczności oparto na wykonanym przeglądzie systematycznym, a w ramach analizy wrażliwości rozpatrywano szeroki zakres wartości.

Jako potencjalny komparator dla abirateronu w analizie ekonomicznej rozważono także docetaksel w reterapii, wg danych ekspertów najczęściej stosowany schemat aktywnego leczenia II linii mCRPC w Polsce (ok. 20-30% chorych wg opinii ekspertów). Z uwagi na fakt, że reterapię docetakselem rozważa się w praktyce klinicznej przede wszystkim u chorych ze szczególnie korzystnym rokowaniem, tj. z długotrwałą odpowiedzią na pierwotne zastosowanie docetakselu i dobrą tolerancją chemioterapii (grupę tę szacuje się na ok. 1/3 leczonych docetakselem w pierwszej linii), docetaksel nie stanowi odpowiedniego komparatora dla abirateronu w pełnym zakresie wskazań dla leku Zytiga® (m.in. u chorych z progresją w trakcie leczenia docetakselem lub u chorych którzy przerwali pierwszoliniową terapię docetakselem z powodu działań niepożądanych). Porównawcza ocena skuteczności abirate-

ronu i docetakselu nie jest możliwa zarówno z powodu braku dowodów skuteczności reterapii docetakselem w ramach prospektywnego badania z grupą kontrolną, jak i faktu, że w badaniu RCT dla abirateronu nie wyróżniano wspomnianej podgrupy z dobrą odpowiedzią na poprzednie leczenie, u której w praktyce możliwe jest rozważanie powtórnego zastosowania docetakselu. W związku z powyższymi zastrzeżeniami odstąpiono od przeprowadzenia analizy ekonomicznej abirateronu z docetakselem.

[Redacted content]

1.6 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy, przedstawione także w dyskusji, podsumowano w poniższych punktach.

- W modelu kosztów-użyteczności jako przybliżenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) przyjęto krzywą czasu do zakończenia leczenia. Założenie to przyjęto z uwagi na fakt, że w praktyce klinicznej progresję ocenia się wielowymiarowo, a nie w oparciu o pojedyncze kryteria (radiologiczne, biochemiczne czy paliacyjne). Uznano zatem, że moment zakończenia leczenia stanowi bardziej obiektywną miarę progresji odpowiadającą rzeczywistej praktyce.
- Porównawcza analiza abirateronu z powtórzną terapią docetakselem nie była możliwa z uwagi na brak wiarygodnych, pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych, dowodów skuteczności docetakselu w drugiej linii chemioterapii mCRPC.
- Użyteczność w okresie wolnym od progresji choroby oszacowano pośrednio poprzez mapowanie jakości życia zależnej od zdrowia mierzonej specyficznym kwestionariuszem FACT-P na skalę użyteczności; z drugiej strony ocenę HRQoL przeprowadzano w ramach badania rejestracyjnego dla abirateronu (COU-AA-301) w populacji ściśle odpowiadającej rozważanemu problemowi zdrowotnego.

1.7 Wnioski końcowe

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów u mężczyzn, a dane historyczne oraz prognozy zachorowalności na najbliższe lata wskazują na systematyczny wzrost zachorowalności na RGK w Polsce. Standardowy schemat leczenia pierwszej linii chorych z opornym na kastrację, przerzutowym RGK stanowi chemioterapia oparta na docetakselu, jednak możliwości aktywnego leczenia chorych z progresją po pierwszoliniowej terapii docetakselem były dotychczas ograniczone. Najczęstszym sposobem postępowania w tej grupie chorych pozostaje leczenie wyłącznie objawowe (BSC); u części pacjentów z dobrą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie możliwe jest powtórne zastosowanie docetakselu, jednak wiarygodność dowodów skuteczności reterapii jest ograniczona do niekontrolowanych, w większości retrospektywnych badań klinicznych o niewielkiej liczbie próby. W ostatnim czasie opracowano dwa nowe leki – abirateron oraz kabazytaksel, których zastosowanie prowadzi do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego względem dotychczasowego standardu leczenia po niepowodzeniu docetakselu.

[REDACTED]

[REDACTED] Biorąc pod uwagę brak dostępnej skutecznej alternatywy leczenia wobec abirateronu w najbardziej zaawansowanej postaci RGK, w określeniu granicy efektywności kosztowej w nowoczesnych terapiach onkologicznych zasadne wydaje się podejście egalitarne.

2. Piśmiennictwo

- Aestimo 2012** Zytiga® (abirateron) w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Analiza kliniczna. Kraków, 2012.
- AOTM 2010** Zarządzenie nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTM 2012** Komunikat w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Komunikat Agencji Oceny Technologii Medycznych z 05.03.2012 r. <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=560> (dostęp online dn. 30.04.2012 r.)
- Bennet 1997** Bennet CL, Chapman G, Elstein AS, Knight SJ, Nadler RB, Sharifi R, et al. A comparison of perspectives on prostate cancer: analysis of utility assessments of patients and physicians. *Eur Urol* 1997;32 Suppl 3:86–8.
- Buonerba 2010** Buonerba C, Palmieri G, Di Lorenzo G. Docetaxel rechallenge in castration-resistant prostate cancer: scientific legitimacy of common clinical practice. *Eur Urol* 2010;58(4):636-7.
- Chapman 1998** Chapman GB, Elstein AS, Kuzel TM, Sharifi R, Nadler RB, Andrews A, et al. Prostate cancer patients' utilities for health states: how it looks depends on where you stand. *Med Decis Making* 1998;18:278–86.
- ChPL Taxotere 2012** Taxotere 20 mg/0,5 ml, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 16.02.2012 r.
- ChPL Zytiga 2012** Zytiga® 250 mg, 120 tabletek. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 13.06.2012 r.
- Collins 2007** Collins R, Fenwick E, Trowman R, et al. 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–iv, xv–xviii, 1–179.
- de Bono 2010 (badanie TROPIC)** de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54.
- de Bono 2011 (badanie COU-AA-301)** de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodyear Jr OB, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Flechon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995-2005.

- Di Lorenzo 2011** Di Lorenzo G, Buonerba C, Faiella A, Rescigno P, Rizzo M, Autorino R, Perdonà S, Riccardi N, Scagliorini S, Scognamiglio F, Masala D, Ferro M, Palmieri G, Aieta M, Marinelli A, Altieri V, De Placido S, Carteni G. Phase II study of docetaxel re-treatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2011 Jan;107(2):234-9.
- Eymard 2010** Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, Priou F, Krakowski I, Zannetti A, Thill L, Beuzeboc P. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU Int.* 2010 Oct;106(7):974-8.
- Frosch 2001** Frosch D, Porzsolt F, Heicappell R, Kleinschmidt K, Schatz M, Weinknecht S, et al. 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):165-73.
- HTA Consulting 2010** Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających następujące substancje czynne: bicalutamidum, flutamidum, goserelinum, leuprorelinum, tryptorelinum. Analiza ekonomiczna sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie AOTM. HTA Consulting, Kraków 2010.
- Jankovic 2008** Jankovic B, Beardsley E, Chi K. Rechallenge with docetaxel as second-line chemotherapy in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC) after previous docetaxel: a population based analysis. *Genitourin Cancers Symp* 2008; Abstract 196.
- Kao 2011** Kao SC, Hovey E, Marx G. Second-line therapy for castrate-resistant prostate cancer: a literature review. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2011 Sep;7(3):212-23.
- Krahn 2003** Krahn M, Ritvo P, Irvine J, Tomlinson G, Bremner KE, Bezjak A, et al. Patient and community preferences for outcomes in prostate cancer: implications for clinical policy. *Med Care* 2003;41:153-64
- Loriot 2010** Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di Palma M, Escudier B, Bossi A, Chauchereau A, Fizazi K. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2010 Jul;46(10):1770-2.
- MZ 2012** 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 28/06/2012** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.
- NFZ 11/2012** Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
- NFZ 26/2012** Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.

NFZ 27/2012	Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
NFZ 28/2012	Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
NFZ 34/2012	Zarządzenie Nr 34/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 czerwca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
NFZ 43/2012	Zarządzenie Nr 43/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 lipca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
NFZ 59/2011	Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
NFZ 72/2011	Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
NFZ 79/2011	Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
NFZ 81/2011	Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
NICE STA Abiraterone 2012	National Institute for Health and Clinical Excellence. Abiraterone Acetate (Zytiga®) for the Treatment of metastatic castration resistant prostate cancer following previous cytotoxic therapy. A Single Technology Appraisal. NICE, London 2012.
NICE STA Cabazitaxel 2011	National Institute for Health and Clinical Excellence. Cabazitaxel for the second-line treatment of metastatic hormone refractory prostate cancer. A Single Technology Appraisal. NICE, London 2011.
NICE TA255 2012	National Institute for Health and Clinical Excellence. Cabazitaxel for hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. Issued: May 2012. NICE technology appraisal guidance 255. guidance.nice.org.uk/ta255
NICE TA259 2012	National Institute for Health and Clinical Excellence. Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. June 2012. NICE technology appraisal guidance 259. guidance.nice.org.uk/ta259
Ochiai 2005	Ochiai A, Fritsche HA, Babaian RJ. Influence of anthropometric measurements, age, and prostate volume on prostate-specific antigen levels in men with a low risk of prostate cancer. <i>Urology</i> 2005;66(4):819-23.

- PPL Zytiga 2012** Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Projekt Programu Lekowego, dostarczony przez podmiot odpowiedzialny; 2012.
- PTU 2011** Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza. Opracowane i przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne. Tłumaczenie (Ł. Zapała) z oryginalnego dokumentu: Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. Polskie Towarzystwo Urologiczne, Warszawa 2011.
- RP AOTM 9/2011** Rekomendacja nr 9/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną bicalutamidum”.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-14-2011-bicalutamidum/RP_9_2011_Bicalutamid.pdf
- RP AOTM 10/2011** Rekomendacja nr 10/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego goserelinum (Zoladex® oraz Zoladex LA)”.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-18-2011-goserelinum/RP_10_2011_Zoladex_GOSER.pdf
- RP AOTM 11/2011** Rekomendacja nr 11/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych leuprorelinum (Eligard®) oraz leuprorelinum (Lucrin Depot®)”.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-17-2011-leuprorelinum/RP_11_2011_Eligard%20Lucrin.pdf
- RP AOTM 12/2011** Rekomendacja nr 12/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych triptorelinum (Diphereline SR®) oraz triptorelinum (Decapeptyl Depot®)”.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-15-2011-triptorelinum/RP_12_2011_Diphereline%20Decapeptyl_TRIPTO.pdf
- RP AOTM 13/2011** Rekomendacja nr 13/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną flutamidum”.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-16-2011-flutamidum/RP_13_2011_Flutamidum.pdf
- RP AOTM 27/2011** Rekomendacja nr 27/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawiera-

jącej docetaksel.

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-29-2012-octan_abirateronu/RP_27_2012_Abirateron.pdf

RP AOTM 28/2011

Rekomendacja nr 28/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-34-2012-kabazytaksel/RP_28_2012_kabazytaksel.pdf

Sandblom 2004

Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt 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;90:1163–8.

Senkus-Konefka 2007

Senkus-Konefka E, Antoniewicz A, Borkowski A. Zalecenia dotyczące postępowania w raku gruczołu krokowego - konferencja okrągłego stołu. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007, tom 3, nr 3, 103-119.

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):290-6.

Sivanandam 2008

Sivanandam A, Siva S, Bhandari M, Menon M. Variance inflation in sequential calculations of body surface area, plasma volume, and prostate-specific antigen mass. *BJU Int.* 2008 Dec;102(11):1573-80.

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;43:347–55.

Stopeck 2012

Stopeck A, Rader M, Henry D, Danese M, Halperin M, Cong Z, et al. 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): 1-12.

Sullivan 2007

Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M, Sleep D. Quality of life findings from a multi-center, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Qual Life Res.* 2007;16(4):571-5.

Tannock 1996

Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1756-64.

**Tannock 2004
(badanie TAX327)**

Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502-12.

- 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;19:339–48.
- 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):408-14.

Załączniki

Rozdział

III

3.1 Funkcje przeżycia

Tabela 36. Prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji w ramionach abirateronu/prednizonu i placebo/prednizonu (BSC) w kolejnych cyklach modelu (wariant podstawowy – populacja po jednym rzucie chemioterapii).

Cykl modelu	Czas [lata]	Przeżycie całkowite (OS)		Przeżycie wolne od progresji (PFS)	
		Abirateron	BSC	Abirateron	BSC
0	0,00	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
1	0,06	0,9928	1,0000	0,9746	0,9706
2	0,11	0,9730	0,9744	0,9457	0,9228
3	0,17	0,9586	0,9560	0,8859	0,8456
4	0,23	0,9387	0,9267	0,8388	0,6507
5	0,29	0,9206	0,8900	0,7446	0,5147
6	0,34	0,9115	0,8531	0,7101	0,4559
7	0,40	0,8862	0,8383	0,6721	0,4118
8	0,46	0,8589	0,8014	0,6359	0,3750
9	0,52	0,8371	0,7792	0,5906	0,3235
10	0,57	0,8171	0,7497	0,5616	0,3015
11	0,63	0,7898	0,7127	0,5362	0,2610
12	0,69	0,7734	0,6497	0,4909	0,2390
13	0,75	0,7442	0,6089	0,4493	0,2059
14	0,80	0,7223	0,5792	0,4203	0,1838
15	0,86	0,6986	0,5681	0,3986	0,1765
16	0,92	0,6803	0,5308	0,3678	0,1654
17	0,98	0,6492	0,4934	0,3478	0,1544
18	1,03	0,6290	0,4785	0,3315	0,1507
19	1,09	0,6162	0,4598	0,3080	0,1434
20	1,15	0,6015	0,4448	0,2971	0,1360
21	1,21	0,5794	0,4299	0,2717	0,1250
22	1,26	0,5519	0,4109	0,2663	0,1177
23	1,32	0,5315	0,3918	0,2573	0,1140
24	1,38	0,5128	0,3687	0,2446	0,1103

Cykl modelu	Czas [lata]	Przeżycie całkowite (OS)		Przeżycie wolne od progresji (PFS)	
		Abirateron	BSC	Abirateron	BSC
25	1,44	0,4887	0,3603	0,2296	0,1065
26	1,49	0,4654	0,3556	0,2216	0,1021
27	1,55	0,4495	0,3408	0,2175	0,0972
28	1,61	0,4288	0,3296	0,2032	0,0826
29	1,67	0,3984	0,3021	0,1880	0,0726
30	1,72	0,3834	0,2899	0,1820	0,0594
31	1,78	0,3578	0,2781	0,1750	0,0452
32	1,84	0,3461	0,2669	0,1750	0,0452
33	1,90	0,3348	0,2561	0,1657	0,0226
34	1,95	0,3239	0,2457	0,1569	0,0226
35	2,01	0,3133	0,2358	0,1486	0,0226
36	2,07	0,3031	0,2263	0,1407	0,0226
37	2,13	0,2932	0,2171	0,1332	0,0000
38	2,18	0,2837	0,2083	0,1262	0,0000
39	2,24	0,2744	0,1999	0,1195	0,0000
40	2,30	0,2655	0,1918	0,1132	0,0000
41	2,36	0,2568	0,1841	0,1072	0,0000
42	2,41	0,2484	0,1766	0,1015	0,0000
43	2,47	0,2403	0,1695	0,0961	0,0000
44	2,53	0,2325	0,1626	0,0910	0,0000
45	2,59	0,2249	0,1561	0,0862	0,0000
46	2,64	0,2176	0,1497	0,0816	0,0000
47	2,70	0,2105	0,1437	0,0773	0,0000
48	2,76	0,2036	0,1379	0,0732	0,0000
49	2,82	0,1970	0,1323	0,0693	0,0000
50	2,87	0,1905	0,1270	0,0656	0,0000
51	2,93	0,1843	0,1218	0,0621	0,0000
52	2,99	0,1783	0,1169	0,0589	0,0000
53	3,05	0,1725	0,1122	0,0557	0,0000

Cykl modelu	Czas [lata]	Przeżycie całkowite (OS)		Przeżycie wolne od progresji (PFS)	
		Abirateron	BSC	Abirateron	BSC
54	3,10	0,1669	0,1076	0,0528	0,0000
55	3,16	0,1614	0,1033	0,0500	0,0000
56	3,22	0,1562	0,0991	0,0473	0,0000
57	3,28	0,1511	0,0951	0,0448	0,0000
58	3,33	0,1462	0,0912	0,0424	0,0000
59	3,39	0,1414	0,0876	0,0402	0,0000
60	3,45	0,1368	0,0840	0,0381	0,0000
61	3,51	0,1323	0,0806	0,0360	0,0000
62	3,56	0,1280	0,0774	0,0341	0,0000
63	3,62	0,1238	0,0742	0,0323	0,0000
64	3,68	0,1198	0,0712	0,0306	0,0000
65	3,74	0,1159	0,0683	0,0290	0,0000
66	3,79	0,1121	0,0656	0,0275	0,0000
67	3,85	0,1084	0,0629	0,0260	0,0000
68	3,91	0,1049	0,0604	0,0246	0,0000
69	3,97	0,1015	0,0579	0,0233	0,0000
70	4,02	0,0982	0,0556	0,0221	0,0000
71	4,08	0,0950	0,0534	0,0209	0,0000
72	4,14	0,0919	0,0512	0,0198	0,0000
73	4,20	0,0889	0,0491	0,0187	0,0000
74	4,25	0,0860	0,0471	0,0178	0,0000
75	4,31	0,0832	0,0452	0,0168	0,0000
76	4,37	0,0805	0,0434	0,0159	0,0000
77	4,43	0,0778	0,0416	0,0151	0,0000
78	4,48	0,0753	0,0400	0,0143	0,0000
79	4,54	0,0728	0,0383	0,0135	0,0000
80	4,60	0,0705	0,0368	0,0128	0,0000
81	4,66	0,0682	0,0353	0,0121	0,0000
82	4,71	0,0659	0,0339	0,0115	0,0000

Cykl modelu	Czas [lata]	Przeżycie całkowite (OS)		Przeżycie wolne od progresji (PFS)	
		Abirateron	BSC	Abirateron	BSC
83	4,77	0,0638	0,0325	0,0109	0,0000
84	4,83	0,0617	0,0312	0,0103	0,0000
85	4,89	0,0597	0,0299	0,0098	0,0000
86	4,94	0,0578	0,0287	0,0092	0,0000
87	5,00	0,0559	0,0276	0,0087	0,0000
88	5,06	0,0541	0,0264	0,0083	0,0000
89	5,12	0,0523	0,0254	0,0078	0,0000
90	5,17	0,0506	0,0244	0,0074	0,0000
91	5,23	0,0489	0,0234	0,0070	0,0000
92	5,29	0,0473	0,0224	0,0067	0,0000
93	5,35	0,0458	0,0215	0,0063	0,0000
94	5,40	0,0443	0,0206	0,0060	0,0000
95	5,46	0,0429	0,0198	0,0057	0,0000
96	5,52	0,0415	0,0190	0,0054	0,0000
97	5,58	0,0401	0,0182	0,0051	0,0000
98	5,63	0,0388	0,0175	0,0048	0,0000
99	5,69	0,0375	0,0168	0,0045	0,0000
100	5,75	0,0363	0,0161	0,0043	0,0000
101	5,81	0,0351	0,0155	0,0041	0,0000
102	5,86	0,0340	0,0148	0,0039	0,0000
103	5,92	0,0329	0,0142	0,0037	0,0000
104	5,98	0,0318	0,0137	0,0035	0,0000
105	6,04	0,0308	0,0131	0,0033	0,0000
106	6,09	0,0298	0,0126	0,0031	0,0000
107	6,15	0,0288	0,0121	0,0029	0,0000
108	6,21	0,0278	0,0116	0,0028	0,0000
109	6,27	0,0269	0,0111	0,0026	0,0000
110	6,32	0,0261	0,0107	0,0025	0,0000
111	6,38	0,0252	0,0102	0,0024	0,0000

Cykl modelu	Czas [lata]	Przeżycie całkowite (OS)		Przeżycie wolne od progresji (PFS)	
		Abirateron	BSC	Abirateron	BSC
112	6,44	0,0244	0,0098	0,0022	0,0000
113	6,50	0,0236	0,0094	0,0021	0,0000
114	6,55	0,0228	0,0090	0,0020	0,0000
115	6,61	0,0221	0,0087	0,0019	0,0000
116	6,67	0,0214	0,0083	0,0018	0,0000
117	6,73	0,0207	0,0080	0,0017	0,0000
118	6,78	0,0200	0,0077	0,0016	0,0000
119	6,84	0,0193	0,0074	0,0015	0,0000
120	6,90	0,0187	0,0071	0,0014	0,0000
121	6,96	0,0181	0,0068	0,0014	0,0000
122	7,01	0,0175	0,0065	0,0013	0,0000
123	7,07	0,0169	0,0062	0,0012	0,0000
124	7,13	0,0164	0,0060	0,0012	0,0000
125	7,19	0,0158	0,0057	0,0011	0,0000
126	7,24	0,0153	0,0055	0,0010	0,0000
127	7,30	0,0148	0,0053	0,0010	0,0000
128	7,36	0,0143	0,0051	0,0009	0,0000
129	7,42	0,0139	0,0049	0,0009	0,0000
130	7,47	0,0134	0,0047	0,0008	0,0000
131	7,53	0,0130	0,0045	0,0008	0,0000
132	7,59	0,0126	0,0043	0,0008	0,0000
133	7,65	0,0122	0,0041	0,0007	0,0000
134	7,70	0,0118	0,0040	0,0007	0,0000
135	7,76	0,0114	0,0038	0,0006	0,0000
136	7,82	0,0110	0,0036	0,0006	0,0000
137	7,88	0,0106	0,0035	0,0006	0,0000
138	7,93	0,0103	0,0034	0,0005	0,0000
139	7,99	0,0100	0,0032	0,0005	0,0000
140	8,05	0,0096	0,0031	0,0005	0,0000

Cykl modelu	Czas [lata]	Przeżycie całkowite (OS)		Przeżycie wolne od progresji (PFS)	
		Abirateron	BSC	Abirateron	BSC
141	8,11	0,0093	0,0030	0,0005	0,0000
142	8,16	0,0090	0,0028	0,0004	0,0000
143	8,22	0,0087	0,0027	0,0004	0,0000
144	8,28	0,0084	0,0026	0,0004	0,0000
145	8,34	0,0082	0,0025	0,0004	0,0000
146	8,39	0,0079	0,0024	0,0004	0,0000
147	8,45	0,0076	0,0023	0,0003	0,0000
148	8,51	0,0074	0,0022	0,0003	0,0000
149	8,57	0,0072	0,0021	0,0003	0,0000
150	8,62	0,0069	0,0020	0,0003	0,0000
151	8,68	0,0067	0,0020	0,0003	0,0000
152	8,74	0,0065	0,0019	0,0003	0,0000
153	8,80	0,0063	0,0018	0,0002	0,0000
154	8,85	0,0061	0,0017	0,0002	0,0000
155	8,91	0,0059	0,0017	0,0002	0,0000
156	8,97	0,0057	0,0016	0,0002	0,0000
157	9,03	0,0055	0,0015	0,0002	0,0000
158	9,08	0,0053	0,0015	0,0002	0,0000
159	9,14	0,0051	0,0014	0,0002	0,0000
160	9,20	0,0050	0,0014	0,0002	0,0000
161	9,26	0,0048	0,0013	0,0002	0,0000
162	9,31	0,0046	0,0012	0,0001	0,0000
163	9,37	0,0045	0,0012	0,0001	0,0000
164	9,43	0,0043	0,0011	0,0001	0,0000
165	9,49	0,0042	0,0011	0,0001	0,0000
166	9,54	0,0041	0,0011	0,0001	0,0000
167	9,60	0,0039	0,0010	0,0001	0,0000
168	9,66	0,0038	0,0010	0,0001	0,0000
169	9,72	0,0037	0,0009	0,0001	0,0000

Cykl modelu	Czas [lata]	Przeżycie całkowite (OS)		Przeżycie wolne od progresji (PFS)	
		Abirateron	BSC	Abirateron	BSC
170	9,77	0,0036	0,0009	0,0001	0,0000
171	9,83	0,0034	0,0009	0,0001	0,0000
172	9,89	0,0033	0,0008	0,0001	0,0000
173	9,95	0,0032	0,0008	0,0001	0,0000
174	10,00	0,0031	0,0008	0,0001	0,0000

3.2 Ceny leków i świadczeń

3.2.1 Leki umieszczone w wykazie leków refundowanych

Tabela 37. Ceny leków uwzględnionych w analizie, umieszczonych w wykazie leków refundowanych (MZ 28/06/2012).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Kwota refundacji [zł]	Odpłatność chorego [zł]
Glikokortykosteroidy doustne					
Prednisonum	ENCORTON, tabl., 5 mg	100 tabl.	18,59	17,71	0,88
Agoniści LHRH					
Leuprorelinum	Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg	1 zest. (tacki)	970,66	961,06	9,60
Triptorelinum	Diphereline SR 11,25, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11,25 mg	1 fiol. prosz. + 1 amp. rozp. + 1 strzyk. + 2 igły	970,66	961,06	9,60
Antyandrogeny					
Flutamidum	Flutamid EGIS, tabl., 250 mg	100 tabl. (5 blist. po 20 szt.)	73,01	73,01	0
Bisfosfoniany*					
Acidum pamidronicum	Pamitor, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 15 mg/ml	1 amp. a 6 ml (PE)	457,91	454,71	3,20
Leki przeciwbólowe					
Tramadolum	ORATRAM 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl.	70,90	70,90	0
Ketoprofenum	Profenid, tabl. powl., 100 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	13,78	6,89	6,89
Morphinum	Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	113,82	113,82	0
Farmakoterapia działań niepożądanych					
Ondansetronum	SETRONON, tabl. powl., 8 mg	10 tabl.	49,85	46,65	3,20
Loperamidi hydrochloridum	Loperamid WZF, tabl., 2 mg	30 tabl.	7,70	3,85	3,85
Furosemidum	FUROSEMIDUM POLFARMEX, tabl., 40 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	3,69	0,49	3,20
Acidum folicum	Acidum Folicum Richter, tabl., 15 mg	30 tabl.	2,99	0	2,99

* – preparat kwasu zoledronowego (Zometa) jest stosowany w ramach chemioterapii niestandardowej i został uwzględniony w oddzielnej tabeli.

3.2.2 Leki finansowane w ramach chemioterapii niestandardowej

Tabela 38. Ceny innych leków uwzględnionych w analizie.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Cena brutto [zł]	Źródło
Denosumab	Xgeva, ampułka 120 mg	1 706,71	Wyniki przetargu na dostawę leków onkologicznych Denosumabum (Xgeva) i Vinflunine ditartrate (Javlor) dla potrzeb Beskidzkiego Centrum Onkologii im. Jana Pawła II*
Zometa	Xgeva, ampułka 120 mg	1 825,13	Indeks Leków Medycyny Praktycznej (stan z 24.07.2012)

* – http://www.komunikaty.pl/komunikaty/0,79738.html?xx_announ=3517604

3.2.3 Kalkulacja średniego kosztu leków przeciwbólowych

Tabela 39. Koszt leczenia przeciwbólowego.

Rodzaj analgetyków	% leczonych*	Substancja czynna	DDD [mg]	Koszt dziennej terapii [zł]**	
				Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ
Analgetyki nieopiodowe	50%	Ketoprofenum	150	0,69	0,34
Słabe opioidy	20%	Tramadolum	300	2,13	2,13
Silne opioidy	10%	Morphinum	100	1,90	1,90
Łącznie				1,20***	0,98***

* – względne częstotliwości poszczególnych typów analgetyków na podstawie opinii konsultantów zebrany na potrzeby analizy opłacalności analogów LHRH i antyandrogenów w warunkach polskich, przygotowanej na zlecenie AOTM (*HTA Consulting 2010*);

** – z uwzględnieniem cen najtańszych preparatów z danej klasy, przedstawionych w oddzielnej tabeli niniejszego załącznika;

*** – średni dzienny koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta leczonego przeciwbólowo.

3.2.4 Kalkulacja kosztu dalszej chemioterapii (powtórna terapia docetakselem u 30% chorych)

W analizie ekonomicznej uwzględniono koszty dalszego leczenia po wystąpieniu progresji choroby w trakcie leczenia abirateronem/prednizonem lub wyłącznie BSC, zakładając – w oparciu o opinię eksperta – zastosowanie chemioterapii docetakselem u 30% chorych. Należy zaznaczyć, że w tej fazie choroby (progresja po abirateronie) na chwilę obecną nie istnieją standardowe schematy aktywnego leczenia.

W analizie kosztów docetakselu uwzględniono: koszt leków (docetaksel i prednizon), koszt podania chemioterapii, stosowania G-CSF w profilaktyce pierwotnej neutropenii z gorączką oraz koszty działań niepożądanych.

3.2.4.1 Koszty docetakselu

Docetaksel jest finansowany ze środków NFZ w ramach świadczeń z zakresu chemioterapii. Wycenę punktową świadczenia, zgodnie z obowiązującą w chwili przygotowywania raportu wyceną w ramach „Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii” (Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 34/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 czerwca 2012 r.), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Wycena substancji docetaxelum wg wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Kod substancji czynnej CH	Nazwa substancji czynnej	Droga podania	Jednostka	Wycena punktowa 2012 jednostki leku [pkt]	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Koszt 1 mg leku [zł]
5.08.03.0000370	Docetaxelum	inj.	1 mg	0,3893	10,00	3,89

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (NFZ 26/2012) oraz Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. (MZ 28/06/2012), dla umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej zawieranych od 1 lipca 2012 r. będą obowiązywać ceny leków określone w wykazie „leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. W ramach wykazu obowiązującego na dzień 1 lipca 2012 r. znajduje się 13 preparatów docetakselu. Szczegółowe zestawienie cen poszczególnych preparatów docetakselu umieszczonych w wykazie przedstawiono w Załączniku (Rozdział 0). Limit finansowania poszczególnych preparatów w przeliczeniu na jednostkę dawki (miligram) jest zróżnicowany i waha się w zakresie od 3,25 zł (Docetaxel Hospira, 1 fiole a

16 ml, 10 mg/ml) do 17,18 zł (Camitotic, 1 fiol. a 7 ml, 20 mg/ml). Z drugiej strony należy mieć na uwadze, że ceny umieszczone w wykazie nie uwzględniają ewentualnych instrumentów podziału ryzyka, zatem nie zawsze odzwierciedlają rzeczywiste wydatki płatnika. Biorąc pod uwagę, że obowiązująca do 30.06.2012 r. wycena katalogowa docetakselu (3,89 zł/mg) mieści się w zakresie cen poszczególnych preparatów docetakselu w wykazie, uwzględnienie w niniejszej analizie aktualnej ceny katalogowej (NFZ 34/2012) uznano za racjonalne założenie, zwłaszcza w świetle braku danych dotyczących przyszłych udziałów rynkowych poszczególnych preparatów docetakselu. Dodatkowo należy zaznaczyć, że koszty dalszej chemioterapii uwzględniono w obu porównywanych ramionach modelu (w ramach cyklicznych kosztów w stanie PPS), zatem nie stanowią one znaczących kosztów różniących w analizie.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Taxotere (ChPL Taxotere 2012) zalecana dawka docetakselu dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wynosi 75 mg/m² powierzchni ciała (p.c.). Lek ten podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie. Równocześnie w premedykacji, na 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu, stosuje się deksametazon doustnie w dawce 8 mg. Dodatkowo w każdym dniu 3-tygodniowego cyklu, podaje się doustnie 5 mg prednizonu lub prednizolonu, dwa razy na dobę.

W celu oszacowania zużycia docetakselu w jednym cyklu leczenia, w ramach szybkiego przeglądu literatury zidentyfikowano publikacje, w których odnaleziono dane dotyczące średniej powierzchni ciała (z ang. *body surface area*, BSA) pacjentów chorych na raka gruczołu krokowego. Podsumowanie wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Dane dotyczące powierzchni ciała (BSA) pacjentów z rakiem gruczołu krokowego.

Badanie	Populacja	BSA (zakres) [m ²]
<i>Collins 2007</i>	HRPC	1,7
<i>de Bono 2010</i>	HRPC	2,02
<i>HTA Consulting 2010</i>	Rak gruczołu krokowego	1,73
<i>Ochiai 2005</i>	Rak gruczołu krokowego	2,06
<i>NICE STA Cabazitaxel 2011</i>	II linia leczenia HRPC	2,01
<i>NICE STA Abiraterone 2012</i>	II linia leczenia HRPC	2,02
<i>Sivanandam 2008</i>	Rak gruczołu krokowego	2,08 (2,0 – 2,14)
<i>Tannock 1996</i>	Rak gruczołu krokowego	1,9

W niniejszej analizie przyjęto wartość BSA 2,02 m² pochodzącą z badania *TROPIC (de Bono 2010)*, gdyż populacja badania *TROPIC* odpowiada ściśle rozważanemu wskazaniu terapii mCRPC po niepowodzeniu leczenia docetakselem. Na podstawie tych założeń oszacowano jednorazowe zużycie docetakselu, przy zalecanej dawce 75 mg/m² powierzchni ciała. Obliczenia kosztów docetakselu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Obliczenie kosztu 1 cyklu leczenia docetakselem.

Wycena punktowa jednostki leku	0,3893 pkt/mg
Wartość punktu rozliczeniowego	10,00 zł
Koszt jednostkowy	3,893 zł/mg
Dawka jednorazowa	151,5 mg
Koszt 3-tyg. terapii	1 × 151,5 mg × 3,893 zł/mg = 589,79 zł

Koszt docetakselu w dawce 75 mg/m² p.c. w przeliczeniu na cykl 3-tygodniowy wynosi 589,79 zł, zarówno z perspektywy wspólnej, jak i płatnika publicznego. Założono, że średnia długość chemioterapii docetakselem wynosi 4 (średnia z mediany liczby cykli w badaniach *Loriot 2010* i *Di Lorenzo 2011*).

Ze względu na to, iż deksametazon przyjmowany jest jedynie w dniu podania docetakselu, jego koszt, zgodnie z zapisami Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (*NFZ 26/2012*), wliczany jest w koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii.

Obliczenia kosztów prednizonu przedstawiono w Rozdziale 1.2.13.3.1.2.

3.2.4.2 Stosowanie G-CSF w profilaktyce pierwotnej neutropenii z powikłaniami

W ramieniu docetakselu uwzględniono dodatkowo stosowanie leków z grupy czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, z ang. *Granulocyte colony-stimulating factor*) w ramach profilaktyki pierwotnej neutropenii z powikłaniami. G-CSF – pegfilgrastym, filgrastym i lenograstym, są refundowane w leczeniu neutropenii w chorobach nowotworowych, a także – w zakresie wskazań pozarejestacyjnych – w profilaktyce pierwotnej i wtórnej neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem.

Według opinii polskiego eksperta klinicznego [REDACTED] z uwagi na różną mielotoksyczność poszczególnych schematów leczenia mCRPC, częstość stosowania G-CSF w profilaktyce pierwotnej zależy od rodzaju chemioterapii i w warunkach polskich wynosi odpowiednio:

- 80% (chemioterapia kabazytakselem);
- 50% (chemioterapia docetakselem);
- 20% (chemioterapia mitoksantronem).

Najczęściej stosowanym G-CSF, wg danych eksperta, jest pegfilgrastym (90% leczonych), a udziały filgrastymu i lenograstymu wynoszą po 5%. Dane przedstawione przez drugiego eksperta [REDACTED] są bardzo zbliżone.

W oparciu o przedstawione oszacowania dotyczące zużycia G-CSF w profilaktyce pierwotnej, obliczono średni koszt w przeliczeniu na cykl chemioterapii. W analizie założono, że G-CSF w profilaktyce są stosowane po każdym cyklu chemioterapii. Standardowa dawka pegfilgrastymu wynosi 6 mg w każdym cyklu chemioterapii, ok. 24 h po zakończeniu chemioterapii cytotoksycznej. Zgodnie z opinią eksperta, filgrastym i lenograstym są stosowane przez 5-7 dni (w obliczeniu kosztów założono średnio 6 dni leczenia/cykl), a standardowa dawka wynosi 5 mcg/kg mc.

Wycenę preparatów G-CSF zaczerpnięto z wykazu „A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”, w ramach którego leki z grupy czynników stymulujących wzrost granulocytów są refundowane we wskazaniu profilaktyki pierwotnej i wtórnej neutropenii za odpłatnością ryczałtową (MZ 28/06/2012). Wycenę poszczególnych preparatów umieszczonych w wykazie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 43. Koszty jednostkowe G-CSF wg wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Odpłatność chorego [zł]
Filgrastimum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 mcg/ml	5 fiol. a 1 ml	680,49	3,20
Filgrastimum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	145,69	3,20
Filgrastimum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	226,25	3,20
Filgrastimum	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln j.m./0,5ml	1 amp.-strz a 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę	154,93	3,20
Filgrastimum	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 48 mln j.m./0,8ml	1 amp.-strz a 0,8 ml z osłoną zabezpieczającą igłę	248,08	3,20
Filgrastimum	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 60 mln j/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	152,04	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Odpłatność chorego [zł]
Filgrastimum	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 96 mln j/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	248,59	3,71
Lenograstimum	Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych, 33,6 MIU	1 fiol. z prosz. + 1 amp.-strz. z rozp. + 1 igła 19G + 1 igła 26G	145,08	12,35
Lenograstimum	Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych, 33,6 MIU	5 fiol. z prosz. + 5 amp.-strz. z rozp. + 5 igieł 19G + 5 igieł 26G	679,61	3,20
Pegfilgrastimum	Neulasta, roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/0,6ml	1 amp.-strz. a 0,6 ml (z zab.igły)	3 587,47	3,20

Kwota refundacji poszczególnych preparatów filgrastymu w przeliczeniu na jednostkę leku wynosi od 4,52 do 5,10 zł za 1 mln j.m. (=10 mcg), a w przypadku lenograstymu – od 3,95 do 4,03 zł za 1 mln j.u. (przy czym 263 mcg odpowiada 33,6 mln j.u.). Kwota refundacji za 1 mg jedyne refundowanego preparatu pegfilgrastymu jest równa 597,38 zł.

W obliczeniach kosztów filgrastymu i lenograstymu z perspektywy NFZ przyjęto średnią kwotę refundacji, w przeliczeniu na jednostkę leku, spośród preparatów umieszczonych w wykazie:

- Średnia kwota refundacji filgrastymu wynosi 4,88 zł za 1 mln j.m. (=10 mcg)
- Średnia kwota refundacji lenograstymu wynosi 3,99 zł za 1 mln j.u. (gdzie 263 mcg odpowiada 33,6 mln j.u.).

W poniższej tabeli przedstawiono kalkulację średniego kosztu stosowania G-CSF przypadającego na cykl chemioterapii z perspektywy płatnika, obliczonego na podstawie podanych cen jednostkowych leków, standardowego dawkowania i przelicznika dawek oraz podanych przez eksperta klinicznego udziałów pegfilgrastymu, filgrastymu i lenograstymu.

Tabela 44. Kalkulacja średniego kosztu G-CSF w profilaktyce pierwotnej w przeliczeniu na cykl chemioterapii.

G-CSF	Udział w profilaktyce pierwotnej	Dawka jednorazowa	Ilość podań / cykl chemioterapii	Koszt za dawkę jednorazową [zł]	Koszt za cykl chemioterapii [zł]	Koszt ważony / cykl [zł]
Pegfilgrastym	90%	6 mg	1	3 584,27	3 584,27	3 225,84
Filgrastym	5%	5 µg/kg m.c. = 391 µg *	5-7 (założono 6)	190,66 *	1 143,98	57,20
Lenograstym	5%	5 µg/kg m.c.	5-7 (założono 6)	199,23 *	1 195,35	59,77

= 391 µg *

Średni ważony koszt/cykl [zł]	3 342,81
-------------------------------	----------

* Przyjęto średnią masę ciała chorego 78,2 kg (założenie modelu kosztów-użyteczności leku Zytiga®)

** Na podstawie wyceny za 1 mln j.m. /j.u. (zob. *Tabela 43*) przy zastosowaniu następujących przeliczników dawek: 10 mcg = 1 mln j.m. (filgstratym) i 263 mcg = 33,6 mln j.u. (lenograstym)

Średni koszt stosowania G-CSF w profilaktyce pierwotnej, ważony częstością stosowania poszczególnych leków, wynosi, w przeliczeniu na cykl chemioterapii, 3 342,81 zł z perspektywy płatnika (NFZ). Analogicznie obliczony koszt z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (gdzie zamiast kwot refundacji poszczególnych preparatów przyjęto ceny detaliczne) oszacowano na 3 349,51 zł/cykl.

3.2.4.3 Podanie chemioterapii

Docetaksel, lek podawany w postaci wlewu dożylnego, należy stosować wyłącznie w oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych pod nadzorem onkologa klinicznego z odpowiednim doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. W analizie założono, że podanie chemioterapii odbywa się w ramach hospitalizacji jednodniowej. Analogiczne założenie w odniesieniu do chemioterapii hormonoopornego RGK docetaksem przyjęto w analizie kosztów-użyteczności analogów LHRH w warunkach polskich, wykonanej na zlecenie AOTM (*HTA Consulting 2010*). Wycenę punktową świadczenia, zgodnie z „Katalogiem świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne – chemioterapia” (NFZ 26/2012), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Wycena punktowa jednodniowej hospitalizacji onkologicznej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Całkowity koszt świadczenia [zł]
5.08.05.0000010	Hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym	9	52,00	468,00

3.2.4.4 Leczenie działań niepożądanych

Częstości działań niepożądanych 3-4. stopnia, występujących w trakcie leczenia mCRPC docetakselem/prednizonem zaczerpnięto z badania TAX 327 (*Tannock 2004*).

Tabela 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia w ramieniu docetaksel/prednizon.

Zdarzenie niepożądane	Docetaksel/prednizon	Zdarzenie niepożądane	Docetaksel/prednizon
Neuropatia	2,0%	Bóle stawów	1,0%
Neutropenia	32,0%	Astenia	0,0%

Gorączka neutropeniczna	3,0%	Biegunka	2,0%
Trombocytopenia	1,0%	Duszność	3,0%
Anemia	5,0%	Zmęczenie	5,0%
Obrzęk obwodowy	1,0%	Nudności	3,0%
Hipokalcemia	0,0%	Wymioty	2,0%
Nadciśnienie	0,0%		

Jednostkowe koszty oszacowano w oparciu o ścieżki postępowania przedstawione przez polskiego eksperta w ramach badania ankietowego, z wyszczególnieniem proporcji pacjentów leczonych w warunkach hospitalizacji lub ambulatoryjnych, liczby ewentualnych dodatkowych wizyt, stosowanej farmakoterapii (zob. *Tabela 47*). W przypadku braku szczegółowych danych dokonano założeń własnych odnośnie długości farmakoterapii oraz rodzaju rozliczanych grup JGP.

Tabela 47. Zużycie zasobów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia.

Zdarzenie niepożądane	% przypadków wymagających hospitalizacji	Grupa JGP	% przypadków leczonych ambulatoryjnie i ew. dodatkowe porady	Farmakoterapia
Neuropatia	2%	A31: Choroby nerwów obwodowych	-	-
Neutropenia	10%	S06: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	60%; 1 dodatkowa porada	wg opinii eksperta: filgrastym lub lenograstym przez 5-7 dni; z uwagi na założenie stosowania G-CSF w profilaktyce pierwotnej (zob. Rozdział 3.2.4.1), nie uwzględniono dodatkowo stosowania G-CSF w kalkulacjach kosztów neutropenii
Gorączka neutropeniczna	90%	S06: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	10%; 3 dodatkowe porady	50% filgrastym, 50% - lenograstym przez 5-7 dni (założono 6 dni) w cyklu standardowej dawce 5 mcg/kg; zakładając, że gorączka neutropeniczna pojawi się po pierwszym cyklu, terapeutyczne stosowanie G-CSF uwzględniono od 2 cyklu); dożylnie antybiotyki wliczone w koszt hospitalizacji
Trombocytopenia	3%	S06: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	-	-
Anemia	10%	S06: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	60%	kwas foliowy (Acidum Folicum Richter 30 tab. 15 mg; zał. 7 dni leczenia w dawce DDD)
Obrzęk obwodowy	0%	-	10%	furosemid (FUROSEMIDUM POLFARMEX, 30 tab. 40 mg, zał. 7 dni leczenia w dawce DDD)
Hipokalcemia	2%	K26: Zaburzenia wodno-elektrolitowe	5%	-

Zdarzenie niepożądane	% przypadków wymagających hospitalizacji	Grupa JGP	% przypadków leczonych ambulatoryjnie i ew. dodatkowe porady	Farmakoterapia
Nadciśnienie	0%	-	-	-
Bóle stawów	0%	-	-	-
Astenia	2%	L46: Choroby gruczołu krokowego	30%	-
Biegunka	2%	F46: Choroby jamy brzusznej	20%; 1 dodatkowa porada	loperamid (Loperamid WZF 30 tab. 2 mg, zał. 7 dni leczenia w dawce 2 mg 6-8x/d (przyjęto 7x))
Duszność	0%	-	-	-
Zmęczenie	2%	L46: Choroby gruczołu krokowego	30%	-
Nudności	0%	-	10%	Ondansetron (SETRONON, 10 tab. 8 mg, zał. 7 dni leczenia w dawce 8-24 mg/d (przyjęto 16 mg/d))
Wymioty	0%	-	10%	Ondansetron (SETRONON, 10 tab. 8 mg, zał. 7 dni leczenia w dawce 8-24 mg/d (przyjęto 16 mg/d))

Koszty działań niepożądanych z perspektywy wspólnej płatników oraz perspektywy płatnika publicznego (NFZ), oszacowane w oparciu o dane eksperckie dotyczące zużytych zasobów oraz koszty jednostkowe hospitalizacji, porad i leków, zgodne z aktualnymi katalogami świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia i wykazem leków refundowanych, przedstawiono w poniższej tabeli. Ceny jednostkowe uwzględnionej farmakoterapii przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.2).

Tabela 48. Koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy AEs st.3-4 [zł]	
	perspektywa wspólna płatników	perspektywa płatnika publicznego
Neuropatia	23,40	23,40
Neutropenia	140,86	140,86
Gorączka neutropeniczna	4 051,69	4 051,69
Trombocytopenia	17,16	17,16
Anemia	99,50	99,03
Obrzęk obwodowy	7,83	7,09
Hipokalcemia	32,61	32,61
Nadciśnienie	0,00	0,00
Bóle stawów	0,00	0,00

Astenia	33,40	33,40
Biegunka	64,64	58,36
Duszność	0,00	0,00
Zmęczenie	33,40	33,40
Nudności	76,76	72,28
Wymioty	76,76	72,28

Koszty zdarzeń niepożądanych, z perspektywy wspólnej płatników oraz z perspektywy płatnika publicznego, są bardzo zbliżone, gdyż wydatki pacjenta ograniczają się do niewielkiego współpłacenia chorego za niektóre leki (np. loperamid w leczeniu biegunki). Zgodnie z opinią eksperta, niektóre zdarzenia niepożądane (np. nadciśnienie i duszność) są leczone bardzo rzadko i nie wiążą się z dodatkowymi kosztami.

Biorąc pod uwagę częstość zdarzeń niepożądanych (zob. *Tabela 7*), średni koszt leczenia działań niepożądanych w ramieniu docetakselu wyniósł 182,56 zł (z perspektywy wspólnej płatników) oraz 178,74 zł (perspektywa NFZ).

3.2.4.5 Zestawienie łączne

Kalkulację łącznych kosztów chemioterapii docetaksem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Koszt dalszej chemioterapii (perspektywa wspólna).

Zużyte zasoby	Wielkość zasobów	Koszty jednostkowe	Koszt / 1 leczonego	
			NFZ + pacjent	NFZ
Docetaksel	75 mg/m ² /cykl, łącznie 4 cykle (średnia z mediany liczby cykli w badaniach <i>Loriot 2010</i> i <i>Di Lorenzo 2011</i>); założenie powierzchni ciała 2,02 m ²	Docetaksel: 3,893 zł/mg (<i>NFZ 34/2012</i>)	2 359,16	2 359,16
Prednizon	10 mg/d	18,59 zł za 100 tab, 5 mg (<i>Encorton</i>)	31,23	29,75
Podanie chemioterapii	1 hospitalizacja jednodniowa/cykl	468 zł (9 punktów; <i>NFZ 27/2012</i>)	1 872,00	1 872,00
Leczenie działań niepożądanych	Częstość zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia w grupie docetakselu zaczerpnięto z badania <i>TAX327 (Tannock 2004)</i>	Zob. <i>Tabela 47</i> , <i>Tabela 48</i>	182,56	178,74
Profilaktyka G-CSF	u 50% leczonych (opinia eksperta) w każdym cyklu	3 457,89 zł/cykl; zob. <i>Tabela 44</i>	6 699,02	6 685,62
Łączny koszt / pacjenta			11 143,97	11 125,27
Łączny koszt (przy założeniu 30% leczonych)			3 343,19	3 337,58

Łączny koszt dalszej chemioterapii (z uwzględnieniem 30% odsetka leczonych) z perspektywy płatnika publicznego wynosi 3 337,58, a z perspektywy wspólnej – 3 343,19 zł.

3.2.5 G-CSF

Tabela 50. Wycena G-CSF.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Odpłatność chorego [zł]
Filgrastimum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 mcg/ml	5 fiol. a 1 ml	680,49	3,20
Filgrastimum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	145,69	3,20
Filgrastimum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	226,25	3,20
Filgrastimum	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln j.m./0,5ml	1 amp.-strz a 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę	154,93	3,20
Filgrastimum	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 48 mln j.m./0,8ml	1 amp.-strz a 0,8 ml z osłoną zabezpieczającą igłę	248,08	3,20
Filgrastimum	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 60 mln j/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	152,04	3,20
Filgrastimum	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 96 mln j/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	248,59	3,71
Lenograstimum	Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych, 33,6 MIU	1 fiol. z prosz. + 1 amp.-strz. z rozp. + 1 igła 19G + 1 igła 26G	145,08	12,35
Lenograstimum	Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych, 33,6 MIU	5 fiol. z prosz. + 5 amp.-strz. z rozp. + 5 igieł 19G + 5 igieł 26G	679,61	3,20
Pegfilgrastimum	Neulasta, roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/0,6ml	1 amp.-strz. a 0,6 ml (z zab.igły)	3 587,47	3,20

* NFZ 28/06/2012

3.2.6 Radioterapia paliatywna

Tabela 51. Wycena radioterapii paliatywnej.

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt [zł]
5.07.01.0000021	Teleradioterapia paliatywna	52 / cały cykl leczenia	2 704 / cały cykl leczenia

* na podstawie NFZ 72/2011

3.2.7 Wycena grup JGP uwzględnionych w analizie

Tabela 52. Wycena JGP uwzględnionych w analizie.

Kod grupy	Nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja	Koszt jednostkowy [zł]
A31	Choroby nerwów obwodowych	30	1 560
F46	Choroby jamy brzusznej	31	1 612
K26	Zaburzenia wodno-elektrolitowe	28	1 456
L46	Choroby gruczołu krokowego	12	624
S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11	561

* na podstawie NFZ 11/2012, NFZ 72/2011

3.2.8 Preparaty docetakselu umieszczone w wykazie leków stosowanych w chemioterapii

Tabela 53. Refundowane preparaty docetakselu wg Wykazu leków stosowanych w chemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Kwota refundacji / mg [zł]
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	244,41	244,41	12,22
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	917,89	917,89	11,47
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 7 ml	2405,04	2405,04	17,18
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol.a 2 ml	263,24	263,24	13,16
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol.a 8 ml	1067,08	1067,08	13,34
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	1127,75	1127,75	7,05
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka a 2 ml	69,34	69,34	3,47
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka á 8 ml	277,34	277,34	3,47
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka á 16 ml	520,02	520,02	3,25
Docetaxelum	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiolka 0,5 ml + 1 fiolka rozp. 1,5 ml	75,88	75,88	3,79
Docetaxelum	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol.a 2 ml + 1fiol. rozp.a 6 ml	303,55	303,55	3,79
Docetaxelum	Taxegis, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol.a 0,5 ml (+ rozp.1,5 ml)	104,84	104,84	5,24

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Kwota refundacji / mg [zł]
Docetaxelum	Taxegis, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol.a 2 ml (+1fiol. rozp.a 6 ml)	576,64	576,64	7,21

* NFZ 28/06/2012

3.3 Wartości punktów rozliczeniowych

3.3.1 Ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Tabela 54. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie onkologii w 2012 r.

Ośrodek	Miasto	Średnia cena produktu [zł]
WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY WE WROCŁAWIU	WROCŁAW	9,16
CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	BYDGOSZCZ	11
SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PAPIEŻA JANA PAWŁA II W ZAMOŚCIU	ZAMOŚĆ	9,5
SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP.	GORZÓW WIELKOPOLSKI	10,4
WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. M. KOPERNIKA W ŁODZI	ŁÓDŹ	9,1
SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	KRAKÓW-ŚRÓDMIEŚCIE	8,8
CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSWIA W WARSZAWIE	MOKOTÓW	12
SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ - OPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII IM.PROF.T.KOSZAROWSKIEGO	OPOLE	10
WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ SPECJALISTYCZNY W RZESZOWIE	RZESZÓW	9,8
SZPITAL WOJEWÓDZKI IM.KARDYNAŁA STEFANA WYSZYŃSKIEGO W ŁOMŻY	ŁOMŻA	11
UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE	GDAŃSK	10
CENTRUM ONKOLOGII-INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE ODDZIAŁ W GLIWICACH	GLIWICE	10
ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	KIELCE	10
MAZURSKIE CENTRUM ZDROWIA ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W EŁKU – "PRO-MEDICA" W EŁKU SP. Z O.O.	EŁK	9,6
WIELKOPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII IM.MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	POZNAŃ-STARE MIASTO	9,2
SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. M. KOPERNIKA W KOSZALINIE	KOSZALIN	9,79
Średnia		9,96

Tabela 55. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie badań medycyny nuklearnej w 2012 r.

Ośrodek	Miasto	Średnia cena produktu [zł]
4 WOJSKOWY SZPITAL KLINICZNY Z POLIKLINIKĄ SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WE WROCŁAWIU	WROCŁAW-KRZYKI	10,6

Ośrodek	Miasto	Średnia cena produktu [zł]
CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	BYDGOSZCZ	8,8
SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 4 W LUBLINIE	LUBLIN	9
105 SZPITAL WOJSKOWY Z PRZYCHODNIĄ SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W ŻARACH	ŻARY	9,4
SP ZOZ UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY IM. WOJSKOWEJ AKADEMII MEDYCZNEJ UM W ŁODZI - CENTRALNY SZPITAL WETERANÓW	ŁÓDŹ-POLESIE	9,5
SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	KRAKÓW-ŚRÓDMIEŚCIE	9,8
CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSWIA W WARSZAWIE	MOKOTÓW	10
SZPITAL WOJEWÓDZKI	OPOLE	12
WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ SPECJALISTYCZNY W RZESZOWIE	RZESZÓW	10,5
BIAŁOSTOCKIE CENTRUM ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ - CURIE	BIAŁYSTOK	10,7
UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE	GDAŃSK	9,5
CENTRUM ONKOLOGII-INSTITUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE ODDZIAŁ W GLIWICACH	GLIWICE	9,6
ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	KIELCE	8,6
WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY	OLSZTYN	9
SZPITAL KLINICZNY IM. HELIODORA ŚWIĘCICKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	POZNAŃ-GRUNWALD	9,5
SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. PROF. TADEUSZA SOKOŁOWSKIEGO PUM	SZCZECIN	8,9
Średnia		9,71

Tabela 56. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie badań tomografii komputerowej (TK) w 2012 r.

Ośrodek	Miasto	Średnia cena produktu [zł]
WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY WE WROCŁAWIU	WROCŁAW	9
CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	BYDGOSZCZ	8,8
SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 4 W LUBLINIE	LUBLIN	9,35
105 SZPITAL WOJSKOWY Z PRZYCHODNIĄ SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W ŻARACH	ŻARY	9
SPZOZ USK NR 1 IM. N. BARLICKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO	ŁÓDŹ	8
SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	KRAKÓW-ŚRÓDMIEŚCIE	8,6

Ośrodek	Miasto	Średnia cena produktu [zł]
CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSWIA W WARSZAWIE	MOKOTÓW	9
HELIMED DIAGNOSTIC IMAGING SP.Z O.O. SPÓŁKA KOMANDYTOWA	KATOWICE	8,5
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ ASKLEPIOS B. P. SPÓŁKA Z O.O.	RZESZÓW	8,4
TMS DIAGNOSTYKA SP. Z O.O.	WARSZAWA	8,5
UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE	GDAŃSK	8,9
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ HELIMED	KATOWICE	8,5
ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	KIELCE	8,6
ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MINISTERSTWA SPRAW WEWNĘTRZNYCH I ADMINISTRACJI Z WARMIŃSKO-MAZURSKIM CENTRUM ONKOLOGII W OLSZTYNIE	OLSZTYN	7,75
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ ARS MEDICAL	PIŁA	9,5
SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. PROF.TADEUSZA SOKOŁOWSKIEGO PUM	SZCZECIN	8,9
Średnia		8,71

Tabela 57. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie badań rezonansu magnetycznego (RM) w 2012 r.

Ośrodek	Miasto	Średnia cena produktu [zł]
WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY WE WROCŁAWIU	WROCŁAW	9,5
CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	BYDGOSZCZ	8,8
SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 4 W LUBLINIE	LUBLIN	8,5
NZOZ LUBUSKIE CENTRUM MEDYCZNE	ZIELONA GÓRA	9,29
SPZOZ USK NR 1 IM. N.BARLICKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO	ŁÓDŹ	8
SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	KRAKÓW-ŚRÓDMIEŚCIE	8,6
CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSWIA W WARSZAWIE	MOKOTÓW	9
HELIMED DIAGNOSTIC IMAGING SP.Z O.O. SPÓŁKA KOMANDYTOWA	KATOWICE	8,25
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ ASKLEPIOS B. P. SPÓŁKA Z O.O.	RZESZÓW	8,5
TMS DIAGNOSTYKA SP. Z O.O.	WARSZAWA	9,5
UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE	GDAŃSK	8
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ HELIMED	KATOWICE	8,5

Ośrodek	Miasto	Średnia cena produktu [zł]
ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	KIELCE	8,9
ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MINISTERSTWA SPRAW WEWNĘTRZNYCH I ADMINISTRACJI Z WARMIŃSKO-MAZURSKIM CENTRUM ONKOLOGII W OLSZTYNIE	OLSZTYN	8
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ ARS MEDICAL	PIŁA	9,5
SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. PROF.TADEUSZA SOKOŁOWSKIEGO PUM	SZCZECIN	8,9
Średnia		8,73

3.3.2 Opieka paliatywna i hospicyjna

Tabela 58. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla osobodnia pobytu w oddziale medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym w 2011 r.

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	200
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Mikulicz" w Świebodzicach	200
Regionalny Zespół Opieki Paliatywnej Dom Sue Ryder w Bydgoszczy	225
Publiczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Inowrocławiu	225
Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Chełmie	210
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kraśniku	210
PZOZ HOSPICJUM im. Lady Ryder of Warsaw w Zielonej Górze	190
NZOZ Nowy Szpital we Wschowie	190
Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Zduńskiej Woli	220
Szpital Wojewódzki im. JP II w Bełchatowie	244
5 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką - SPZOZ w Krakowie	210
Zespół Placówek Opiekuńczo Leczniczych w Miechowie	210
Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Żurominie	209
Fundacja Hospicjum Onkologiczne św. Krzysztofa w Warszawie	218
NZOZ Hospicjum Św. Arnolda Janssena Stowarzyszenia Auxilium w Nysie	215
Namysłowskie Centrum Zdrowia Spółka Akcyjna NZOZ w Namysłowie	215
Szpital Powiatowy im. Edmunda Biernackiego w Mielcu	203,7

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
Zespół Opieki Zdrowotnej w Dębicy	210
Szpital Ogólny w Kolnie	200
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Sokółce	200
Hospicjum im. Eugeniusza Dutkiewicza Sac w Gdańsku	190
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Medicor" w Chojnicach	190
Beskidzkie Centrum Onkologii im. JP II w Bielsku-Białej	236,8
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Hospicjum Chorzowskie" w Chorzowie	236,8
Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	210
Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Sandomierzu	210
Hospicjum im. dr Aleksandry Gabrysiak w Elblągu	200
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Działdowie	200
Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	242
Szpital Specjalistyczny im. Stanisława Staszica w Pile	231
Hospicyjny Zakład Opieki Zdrowotnej w Koszalinie	222
Hospicjum św. Jana Ewangelisty w Szczecinie	222
Średnia	212,35

Tabela 59. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla osobodnia pobytu w hospicjum domowym w 2011 r.

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	42,75
Wielospecjalistyczny Szpital - SPZOZ w Zgorzelcu	47,25
Regionalny Zespół Opieki Paliatywnej Dom Sue Ryder w Bydgoszczy	42
Publiczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Inowrocławiu	40
Niepubliczny Zakład Opiekuńczo-Leczniczy Hospicjum Santa Galla w Łabuńkach Pierwszych	40
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kraśniku	40
NZOZ "Hospitium" - Opieka Długoterminowa w Żarach	37,5
NZOZ Nowy Szpital we Wschowie	37,5

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
Hospicjum Kutnowskie Poradnia Leczenia Bólu i Opieki Hospicyjnej w Kutnie	42
NZOZ Przy Stowarzyszeniu "Hospicjum Łódzkie" w Łodzi	45
Towarzystwo Przyjaciół Chorych "Hospicjum im. Św. Łazarza" w Krakowie	42
Zespół Placówek Opiekuńczo Leczniczych w Miechowie	42
Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Żurominie	40
Fundacja Hospicjum Onkologiczne św. Krzysztofa w Warszawie	42
NZOZ Hospicjum Św. Arnolda Janssena Stowarzyszenia Auxilium w Nysie	43
Centrum Opieki Hospicyjnej w Opolu	43
Zespół Opieki Zdrowotnej w Łąncucie	50
Zespół Opieki Zdrowotnej w Dębicy	50
NZOZ Hospicjum św. ducha w Łomży	37
NZOZ Vitamed im Edyty Jakubów w Białymstoku	37
Hospicjum im. Eugeniusza Dutkiewicza Sac w Gdańsku	42
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Medicor" w Chojnicach	42
Hospicjum w Katowicach	44,69
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Hospicjum Chorzowskie" w Chorzowie	44,63
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Medyk” w Koprzywnicy	40
NZOZ "Nowe Życie" we Włoszczowie	39,5
Hospicjum im. dr Aleksandry Gabrysiak w Elblągu	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	42
Średnia	42,26

Tabela 60. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w poradni medycyny paliatywnej w 2011 r.

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	36,8
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu	36,8
Regionalny Zespół Opieki Paliatywnej Dom Sue Ryder w Bydgoszczy	30
Publiczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Inowrocławiu	25
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie	32
Społeczny Zakład Opieki Hospicyjnej Hospicjum Dobrego Samarytanina w Lublinie	32
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Salus" Opieka Zdrowotna nad Chorymi Terminalnie w Drezdenku	32
Niepubliczny Zakład Pielęgniarsko-Opiekuńczy Stowarzyszenia Ośrodek Integracji Społecznej w Zielonej Górze	32
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Wieluniu	31,65
NZOZ Przy Stowarzyszeniu "Hospicjum Łódzkie" w Łodzi	37,4
Towarzystwo Przyjaciół Chorych "Hospicjum im. Św. Łazarza" w Krakowie	40
Podhalański Szpital Specjalistyczny im. JP II w Nowym Targu	40
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centrum Medyczne Onkologii i Hipertermii w Warszawie	39,9
Ośrodek Hospicjum Domowe NZOZ Zgromadzenia Księży Marianów w Warszawie	40
NZOZ Hospicjum Św. Arnolda Janssena Stowarzyszenia Auxilium w Nysie	30
Centrum Opieki Hospicyjnej w Opolu	30
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Domowa Opieka Paliatywna Dar-Med w Brzozowie	40
Wojewódzka Stacja Pogotowia Ratunkowego w Rzeszowie	40
NZOZ Vitamed im Edyty Jakubów w Białymstoku	30
Hospicjum im. Eugeniusza Dutkiewicza Sac w Gdańsku	31
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Medicor" w Chojnicach	31
Beskidzkie Centrum Onkologii im. JP II w Bielsku-Białej	33,84
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Hospicjum Chorzowskie" w Chorzowie	33,84
Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	30
Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Sandomierzu	30
Hospicjum im. dr Aleksandry Gabrysiak w Elblągu	40

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
Niepubliczny Zakład Domowej Opieki Paliatywnej i Długoterminowej „Niebieski Parasol” w Ełku	38
Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	42,37
Przychodnia Specjalistyczna Eskulap w Słupcy	42
Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Stargardzie Szczecińskim	32
Zachodniopomorskie Centrum Onkologii w Szczecinie	32
Średnia	34,57

3.4 Wyniki ankiety dotyczącej standardów leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w Polsce

Podstawowe dane dotyczące Eksperta		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1. Zużycie zasobów związanych z leczeniem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego – stan wolny od progresji choroby podczas kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu docetakselu

Celem pytań ankietowych zawartych w niniejszym rozdziale jest oszacowanie wielkości zużywanych zasobów medycznych w okresie trwania leczenia II linii chorych z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC) z progresją w trakcie lub po terapii docetakselem w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

1.1. Proszę podać oszacowania zużywanych zasobów medycznych w okresie wolnym od progresji choroby u pacjentów z opornym na kastrację przerzutowym RGK (z wyłączeniem aktywnego leczenia II linii). W przypadku ewentualnych innych badań diagnostycznych proszę wskazać jedynie badania rozliczane odrębnie (nie wliczane w koszty porad ambulatoryjnych).

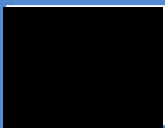
Rodzaj zużytych zasobów	Odsetek chorych z danym typem świadczenia	Wielkość zużytych zasobów (rodzaj świadczenia [w tym grupa JGP] lub leku; dawkowanie; częstość i czas stosowania)	Odsetek chorych z danym typem świadczenia	Wielkość zużytych zasobów (rodzaj świadczenia [w tym grupa JGP] lub leku; dawkowanie; częstość i czas stosowania)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted header row]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

	[REDACTED]					[REDACTED]				
[REDACTED]	■		■	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]		■	[REDACTED]
[REDACTED]	■		[REDACTED]			■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■		[REDACTED]			■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]			■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			■	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■		[REDACTED]
[REDACTED]			■	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■		[REDACTED]

[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

	[Redacted]						
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
	[Redacted]						
[Redacted]							
[Redacted]							
	[Redacted]						
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
	[Redacted]						
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							



3.5 Spis tabel

<i>Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym RGK.....</i>	31
<i>Tabela 2. Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych badaniach.....</i>	35
<i>Tabela 3. Zestawienie użyteczności zastosowanych w brytyjskim modelu dla abirateronu (NICE STA Abiraterone 2012).</i>	37
<i>Tabela 4. Użyteczności stanów zdrowia rozważane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.</i>	39
<i>Tabela 5. Cena jednostkowa abirateronu w analizie.</i>	41
<i>Tabela 6. Koszt terapii prednizonem.</i>	42
<i>Tabela 7. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia dla poszczególnych strategii leczenia mCRPC.</i>	43
<i>Tabela 8. Wycena jednostkowa świadczeń diagnostycznych z zakresu ASDK, stosowanych w monitorowaniu chorych z RGK.</i>	45
<i>Tabela 9. Średnia cena badań diagnostycznych – badanie histopatologiczne gruczołu krokowego. ...</i>	45
<i>Tabela 10. Średnia cena badań laboratoryjnych.</i>	46
<i>Tabela 11. Roczna kwota ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia RGK.....</i>	46
<i>Tabela 12. Zużyte zasoby i kalkulacja kosztów leczenia objawowego w stanie wolnym od progresji choroby (PFS).</i>	48
<i>Tabela 13. Zużyte zasoby i kalkulacja kosztów w stanie po wystąpieniu progresji choroby.....</i>	50
<i>Tabela 14. Dane konsultantów krajowych na temat leczenia paliatywnego w Polsce.</i>	51
<i>Tabela 15. Oszacowanie kosztu opieki terminalnej w zaawansowanym RGK.</i>	52
<i>Tabela 16. Warianty analizy wrażliwości dla porównania abirateronu z BSC w ramach analizy kosztów-użyteczności.</i>	53
<i>Tabela 17. Założenia scenariuszy skrajnych analizy kosztów-użyteczności.</i>	54
<i>Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla abirateronu.....</i>	56
<i>Tabela 19. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, uwzględnienie RSS).</i>	60
<i>Tabela 20. Wyniki analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z BSC (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, uwzględnienie RSS).</i>	61
<i>Tabela 21. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych (perspektywa płatnika publicznego, uwzględnienie RSS).</i>	61
<i>Tabela 22. Wyniki analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z wyłącznym leczeniem objawowym (perspektywa płatnika publicznego, uwzględnienie RSS).</i>	62
<i>Tabela 23. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, nieuwzględnienie RSS).</i>	63
<i>Tabela 24. Wyniki analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z BSC (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, nieuwzględnienie RSS).</i>	64
<i>Tabela 25. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych (perspektywa płatnika publicznego, nieuwzględnienie RSS).</i>	64
<i>Tabela 26. Wyniki analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z wyłącznym leczeniem objawowym (perspektywa płatnika publicznego, nieuwzględnienie RSS).</i>	65
<i>Tabela 27. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.</i>	66
<i>Tabela 28. Wyszczególnienie założeń analizy ekonomicznej.</i>	67

Tabela 29. Wyniki analizy kosztów-efektywności abirateronu w porównaniu z wyłącznym leczeniem objawowym (perspektywa wspólna, uwzględnienie RSS).	68
Tabela 30. Wyniki analizy kosztów-efektywności abirateronu w porównaniu z wyłącznym leczeniem objawowym (perspektywa wspólna, nieuwzględnienie RSS).	69
Tabela 31. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania abirateronu z BSC (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, uwzględnienie RSS).	70
Tabela 32. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania abirateronu z BSC (perspektywa płatnika publicznego, uwzględnienie RSS).	74
Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania abirateronu z BSC (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, nieuwzględnienie RSS).	77
Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania abirateronu z BSC (perspektywa płatnika publicznego, nieuwzględnienie RSS).	81
Tabela 35. Wyniki analizy scenariuszy: optymistycznego i pesymistycznego (abirateron vs BSC).	83
Tabela 36. Prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji w ramionach abirateronu/prednizonu i placebo/prednizonu (BSC) w kolejnych cyklach modelu (wariant podstawowy – populacja po jednym rzucie chemioterapii).	97
Tabela 37. Ceny leków uwzględnionych w analizie, umieszczonych w wykazie leków refundowanych (MZ 28/06/2012).	104
Tabela 38. Ceny innych leków uwzględnionych w analizie.	105
Tabela 39. Koszt leczenia przeciwbólowego.	105
Tabela 40. Wycena substancji docetaxelum wg wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.	106
Tabela 41. Dane dotyczące powierzchni ciała (BSA) pacjentów z rakiem gruczołu krokowego.	107
Tabela 42. Obliczenie kosztu 1 cyklu leczenia docetakselem.	108
Tabela 43. Koszty jednostkowe G-CSF wg wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece.	109
Tabela 44. Kalkulacja średniego kosztu G-CSF w profilaktyce pierwotnej w przeliczeniu na cykl chemioterapii.	110
Tabela 45. Wycena punktowa jednodniowej hospitalizacji onkologicznej.	111
Tabela 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia w ramieniu docetaxel/prednizon.	111
Tabela 47. Zużycie zasobów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia.	112
Tabela 48. Koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia.	113
Tabela 49. Koszt dalszej chemioterapii (perspektywa wspólna).	114
Tabela 50. Wycena G-CSF.	115
Tabela 51. Wycena radioterapii paliatywnej.	115
Tabela 52. Wycena JGP uwzględnionych w analizie.	116
Tabela 53. Refundowane preparaty docetakselu wg Wykazu leków stosowanych w chemioterapii.	116
Tabela 54. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie onkologii w 2012 r.	118
Tabela 55. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie badań medycyny nuklearnej w 2012 r.	118
Tabela 56. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie badań tomografii komputerowej (TK) w 2012 r.	119
Tabela 57. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie badań rezonansu magnetycznego (RM) w 2012 r.	120

<i>Tabela 58. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla osobodnia pobytu w oddziale medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym w 2011 r.</i>	121
<i>Tabela 59. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla osobodnia pobytu w hospicjum domowym w 2011 r.</i>	122
<i>Tabela 60. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w poradni medycyny paliatywnej w 2011 r.</i>	124

3.6 Spis wykresów

Wykres 1. Schemat standardowego modelu progresywnego przebiegu zaawansowanego nowotworu z trzema stanami.	21
Wykres 2. Rozkład kohorty w stanach modelu wyznaczany krzywymi OS i PFS (abirateron/prednizon).	23
Wykres 3. Rozkład kohorty w stanach modelu wyznaczany krzywymi OS i PFS (placebo/prednizon). .	23
Wykres 4. Przeżycie całkowite (OS) dla porównywanych strategii leczenia mCRPC – wariant podstawowy analizy.	27
Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównywanych strategii leczenia mCRPC – wariant podstawowy analizy.	30
Wykres 6. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.	32
Wykres 7. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.	58
Wykres 8. Jednokierunkowa analiza wrażliwości dla porównania abirateronu z BSC (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, uwzględnienie RSS).	72
Wykres 9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości dla porównania abirateronu z BSC (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, nieuwzględnienie RSS).	79

3.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]