



IGNORANTIA NOCET

XTANDI[®] (ENZALUTAMID)
W LECZENIU DOROŚŁYCH CHORYCH
NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO
OPORNEGO NA KASTRACJĘ
PO NIEPOWODZENIU TERAPII DOCETAKSEM

ANALIZA EKONOMICZNA
wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Astellas Pharma Sp. z o. o.

Warszawa, 15 października 2014 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Dnia 15.10.2014 r. analiza ekonomiczna została uzupełniona zgodnie z pismem Ministra Zdrowia MZ-PLR-4610-142(3)/MG/14 z dnia 02.09.2014 r., (data otrzymania pisma – 06.10.2014 r.).

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Kontrola jakości
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Modelowanie; ⊕ Wnioski i dyskusja; ⊕ Analiza wrażliwości; ⊕ Opracowanie wyników; ⊕ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊕ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊕ Przegląd systematyczny dotyczący jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Przegląd systematyczny badań dotyczący oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Przegląd systematyczny badań dotyczący oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych; ⊕ Koncepcja analizy

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDAKTOWANE]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Astellas Pharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	15
3. Ocena wyników zdrowotnych.....	16
3.1. Skuteczność kliniczna	16
3.2. Profil bezpieczeństwa	18
4. Analiza kosztów.....	19
4.1. Koszty uwzględnione w analizie	20
4.2. Koszt leków.....	22
4.2.1. Dawkowanie leków.....	22
4.2.2. Ceny leków	23
5. Zestawienie kosztów i konsekwencji	25
6. Założenia i dane wejściowe	25
7. Wyniki analizy podstawowej.....	26
7.1. Analiza dominacji ENZ względem ABI.....	26
7.2. Wyniki w wariancie dodatkowym analizy	27
8. Analiza dodatkowa	28
8.1. Technika analityczna.....	28
8.2. Koszty	29

8.2.1. Koszt leków.....	31
8.3. Czas trwania terapii.....	34
8.4. Założenia i dane wejściowe.....	34
8.5. Dyskontowanie.....	35
8.6. Walidacja modelu.....	35
8.7. Wyniki analizy dodatkowej	36
8.8. Alternatywne wartości parametrów dla analizy dodatkowej	37
8.9. Analiza progowa.....	42
9. Ograniczenia i założenia	45
10. Podsumowanie i wnioski końcowe	45
11. Dyskusja	47
12. Załączniki	49
12.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	49
12.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	50
12.1.2. Strategia wyszukiwania	50
12.1.3. Selekcja badań.....	51
12.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	52
12.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	53
12.2. Dane kosztowe uwzględnione w analizie	55
12.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...	56

13. Spis tabel	57
14. Spis rysunków	60
15. Bibliografia.....	61

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABI	octan abirateronu
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CMA	ang. <i>cost-minimization analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DOC	docetaksel
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENZ	enzalutamid
FACT-P	ang. <i>The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i> – funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego, kwestionariusz oceny jakości życia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
LHRH	ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
mCRPC	ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Państwowy Instytut Zdrowia i Standardów Klinicznych w Wielkiej Brytanii
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego

Skrót	Rozwinięcie
PDis	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo
PSA	ang. <i>prostate-specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
rPFS	ang. <i>radiographic progression-free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego
■	■
SDis	ang. <i>stable disease</i> – stabilna choroba
STA	ang. <i>single technology appraisal</i> – ocena technologii medycznej złożonej do NICE
TTD	ang. <i>time to definite deterioration</i> – czas do definitywnego pogorszenia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem (DOC), finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w programie lekowym. Obecnie lek Xtandi® nie jest finansowany przez płatnika publicznego.

METODYKA

W analizie porównano enzalutamid (ENZ) z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. octanem abirateronu (ABI). Obecnie ABI jest technologią refundowaną w ramach *Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego* (dalej zwanego *Programem lekowym*). Wyniki analizy zakładają refundację ENZ w ramach wspomnianego *Programu lekowego*.

Skuteczność ENZ względem ABI oceniono na podstawie porównania pośredniego badań *AFFIRM* (ENZ vs BSC¹) i *COU-AA-301* (ABI vs BSC) przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*². Wykazano, że ENZ jest terapią skuteczniejszą niż ABI. Ponadto zestawienie kosztów stosowania terapii ENZ i ABI pokazuje, że ENZ

[Redacted text block]

¹ ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna

² Nie odnaleziono badań, w których dokonano bezpośredniego porównania ENZ vs. ABI. W związku z tym w *Analizie klinicznej* wykonano porównanie pośrednie ENZ i ABI.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Aktualną praktykę kliniczną określono w oparciu o treść *Programu lekowego* oraz w oparciu o przeprowadzone badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych (dalej zwane *Opinią ekspercką*).

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej, przypadające na przeciętnego pacjenta w czasie pozostawania na leczeniu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xtandi®*, *Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga®* oraz *Analizy klinicznej*.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2013 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów*

medycznych na dzień 1 maja 2014 (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*). Cenę jednostkową leku Xtandi® uzyskano od Zamawiającego.

[Redacted text block]

W przypadku porównania ENZ względem ABI uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, które stanowią jednocześnie koszty różniące dla ocenianych technologii medycznych (zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej): koszt leków podawanych w ramach *Programu lekowego* (w założeniu ENZ oraz ABI) oraz prednizonu podawanego w skojarzeniu z ABI.

WYNIKI

Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia w przyjętym 8,3-miesięcznym horyzoncie czasowym) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego ENZ [REDACTED]

[REDACTED]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla leku Xtandi®, przy której koszt stosowania ENZ jest równy kosztowi stosowania ABI, [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia w przyjętym 8,3 miesięcznym horyzoncie czasowym) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego ENZ [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla leku Xtandi®, przy której koszt stosowania ENZ jest równy kosztowi stosowania ABI, [Redacted text]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Podkreślić należy, że ENZ w przeciwieństwie do ABI nie musi być podawany razem z kortykosteroidami (prednizon/prednizolon), a więc może być podawany razem z jedzeniem, co czyni jego podanie łatwiejszym i bardziej bezpiecznym.

Finansowanie ENZ wpływa na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

Wszystkie wymienione w *Analizie klinicznej* rekomendacje zagraniczne dla ENZ dotyczące refundowania w analizowanym wskazaniu są pozytywne i przedstawiają go, jako ważną alternatywę dla ABI. Zgodnie z tymi rekomendacjami terapia ENZ wykazuje dodatni bilans korzyści względem ryzyka, wydłuża czas przeżycia całkowitego i opóźnia progresję choroby, natomiast koszty ENZ względem ABI są niższe lub co najmniej porównywalne.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce enzalutamidu (nazwa handlowa Xtandi®) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w programie lekowym. Obecnie enzalutamid nie jest finansowany przez płatnika publicznego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem.

Interwencja:

- ⊕ enzalutamid (ENZ).

Komparatory:

- ⊕ octan abirateronu (ABI).

Wyniki: efekty mierzone za pomocą:

- ⊕ skuteczności klinicznej: czas przeżycia całkowitego, ocena jakości życia, ocena progresji choroby oraz odpowiedź na leczenie;
- ⊕ kosztów interwencji medycznych wyrażonych w polskich złotych (PLN).

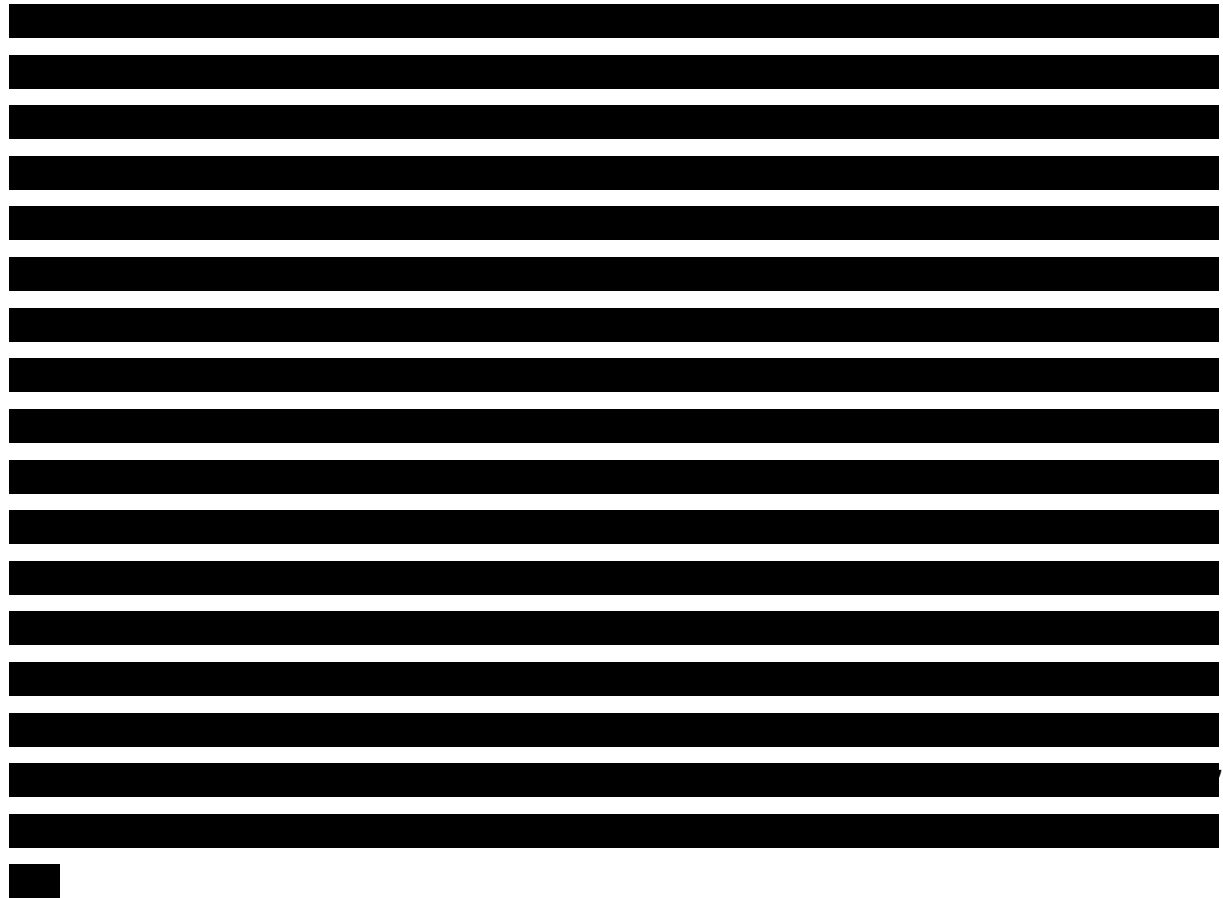
Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem (DOC) [14].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* [14]. W *Analizie problemu decyzyjnego* jako komparator dla leku ENZ wskazano ABI, który jest obecnie stosowany

i finansowany w Polsce w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii DOC.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna w wariacie podstawowym opiera się na wykonanym od podstaw kalkulatorze kosztów stosowania terapii, w którym uwzględniono leczenie ENZ oraz ABI.



W analizie uwzględniono refundację obu rozważanych technologii medycznych w ramach *Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego* (dalej zwanego *Programem lekowym*) [23].

3. Ocena wyników zdrowotnych

Wyniki analizy efektywności wskazują na, wyższą skuteczność terapii ENZ względem terapii ABI stosowanej w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii DOC.

3.1. Skuteczność kliniczna

W Analizie klinicznej włączono 1 badanie eksperymentalne porównujące ENZ w stosunku do BSC – badanie *AFFIRM*. Dane do badania zaczerpnięto z: 1 publikacji (*Scher 2012* [28]), 8 posterów konferencyjnych (*de Bono 2013* [7], *Loriot 2013* [17], *Miller 2013* [18], *Saad 2013* [27], *Scher 2013a* [29], *Scher 2013b* [30], *Sternberg 2013* [31] i *Gardner 2012* [13]) i 2 dokumentów wydanych odpowiednio przez EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) i FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) (*EMA 2013* [10] i *FDA 2012* [11]). W analizie włączono również jedno badanie eksperymentalne porównujące ABI w stosunku do BSC – badanie *CUA-AA-301* [8, 12, 16, 19].

W porównaniu pośrednim ENZ z ABI (badanie *AFFIRM*, badanie *CUA-AA-301*) skuteczność terapii była oceniana na podstawie badań klinicznych dla następujących punktów końcowych³:

- ⊕ czas przeżycia całkowitego;
- ⊕ ocena jakości życia (kwestionariusz FACT-P, ang. *The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* – funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego);
- ⊕ progresja choroby:
 - ⊕ czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianego na podstawie stężenia PSA;
 - ⊕ czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS);
 - ⊕ czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych.
- ⊕ odpowiedź na leczenie:
 - ⊕ odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA;
 - ⊕ obiektywna odpowiedź na leczenie.

Uzyskano istotnie statystyczne wyniki dla porównania ENZ vs. ABI dla różnic w PFS (zarówno na podstawie stężenia PSA, jak i na podstawie badania radiograficznego) oraz dla

³ Dla porównania pośredniego (badanie *CUA-AA-301*) zdecydowano się uwzględnić punkty końcowe wspólne z badaniem *AFFIRM*, które oceniano w możliwie najbardziej zbliżonym okresie raportowania

odpowiedzi na leczenie. Odnotowano również statystycznie istotną przewagę ENZ nad ABI w częstotliwości występowania poprawy jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza FACT-P. Wynik należy jednak traktować z ostrożnością, ze względu na niespójność okresu raportowania punktu końcowego pomiędzy grupami ENZ i ABI.

Spośród wszystkich wyników, różnice w czasie przeżycia całkowitego oraz w czasie przeżycia wolnego od zdarzeń kosztnych dla porównania ENZ z ABI okazały się nieistotne statystycznie.

Powyższe wyniki dowodzą przewadze w skuteczności leczenia ENZ względem ABI. W tabelach poniżej zestawiono kluczowe wyniki odnośnie skuteczności leczenia ENZ i ABI.

Tabela 1.
Podsumowanie kluczowych wyników skuteczności terapii ENZ i terapii ABI

Wyniki kliniczne dla ENZ vs BSC	Czas (miesiące)	Wyniki kliniczne dla ABI vs BSC	Czas (miesiące)	Źródło danych:
mediana rPFS ENZ	8,3	mediana rPFS ABI	5,6	Analiza kliniczna
mediana rPFS PLC	2,9	mediana rPFS PLC	3,6	Analiza kliniczna
mediana OS ENZ	18,4	mediana OS ABI	15,8	Analiza kliniczna
mediana OS PLC	13,6	mediana OS PLC	11,2	Analiza kliniczna

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Analizy klinicznej*

Tabela 2.
Podsumowanie kluczowych wyników porównania skuteczności terapii ENZ z ABI

Porównywany punkt końcowy	Wynik porównania
HR: OS ENZ vs ABI (analiza podstawowa)	0,91; CI 95% (0,73; 1,13)
Interpretacja: stosowanie ENZ redukuje ryzyko zgonu o 9% w porównaniu do stosowania ABI, wynik nie jest istotny statystycznie	
HR: OS ENZ vs ABI (analiza wieloczynnikowa*)	0,76; CI 95% (0,61; 0,96)
Interpretacja: stosowanie ENZ redukuje ryzyko zgonu o 24% w porównaniu do stosowania ABI, wynik jest istotny statystycznie;	
RD: FACT-P ENZ vs ABI	0,12
Interpretacja: chorzy stosujący ENZ mają 12% większe prawdopodobieństwo na poprawę jakości życia niż chorzy stosujący ABI	
HR: PFS radiograficzny ENZ vs ABI	0,61; CI 95% (0,50; 0,75)
Interpretacja: stosowanie ENZ redukuje ryzyko progresji choroby o 39% w porównaniu do stosowania ABI, wynik jest istotny statystycznie	
HR: PFS PSA ENZ vs ABI	0,39; CI 95% (0,30; 0,52)
Interpretacja: stosowanie ENZ redukuje ryzyko progresji choroby o 61% w porównaniu do stosowania ABI, wynik jest istotny statystycznie	
RD: odpowiedź PSA** ENZ vs ABI	0,29; CI 95% (0,24; 0,34)
Interpretacja: chorzy stosujący ENZ mają 29% większe prawdopodobieństwo na uzyskanie odpowiedzi PSA niż chorzy stosujący ABI, wynik istotny statystycznie	
RD: Obiektywna odpowiedź*** ENZ vs ABI	0,14; CI 95% (0,08; 0,20)

Porównywany punkt końcowy	Wynik porównania
Interpretacja: chorzy stosujący ENZ mają 14% większe prawdopodobieństwo na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie niż chorzy stosujący ABI, wynik istotny statystycznie	

*Analiza wieloczynnikowa informuje o redukcji ryzyka, w przypadku gdy jedyną zmienną, która ma wpływ na wynik przeżycia jest stosowanie leku (wpływ pozostałych czynników zostaje wyeliminowany)
 **Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA \geq 50% względem wartości początkowych)
 ***Obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie)
 HR – ang. *hazard ratio* – hazard względny; RD - ang. *risk difference* – różnica ryzyka
 Źródło: opracowanie własne na podstawie *Analizy klinicznej*

3.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* wskazuje, że w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między chorymi leczonymi ENZ i ABI. Różnice odnotowano w przypadku nielicznych ciężkich zdarzeń niepożądanych (zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem – różnica na korzyść ENZ, a na korzyść ABI: zaburzenia układu nerwowego ogółem, kompresja rdzenia kręgowego, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem). Spośród zdarzeń innych niż ciężkie statystycznie istotne różnice odnotowano w przypadku zakażeń dróg moczowych oraz nudności na korzyść ENZ, siła interwencji nie jest jednak duża. Ze względu na nieco dłuższy okres raportowania w grupie ENZ, można przypuszczać, że profil bezpieczeństwa ENZ jest bardziej korzystny niż profil bezpieczeństwa ABI.

Na potrzeby oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w analizie wzięto pod uwagę jedynie te występujące w stopniu nasilenia⁴ \geq 3., jako zdarzenia niepożądane wymagające leczenia (tj. generujące koszty). Ponadto uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% chorych, w jednej z badanych technologii⁵ (występujące u co najmniej 5% w grupie badanej lub kontrolnej), jako mogące mieć wpływ na wynik analizy.

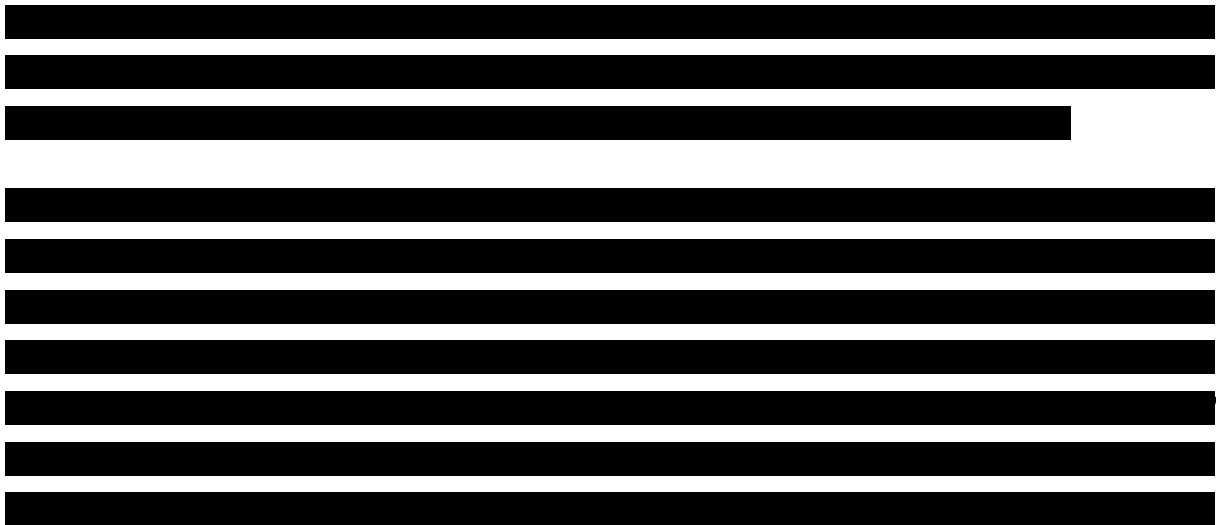
⁴ Zdarzenia w stopniu nasilenia 3. i 4. określono jako ciężkie zdarzenia niepożądane - zdarzenia zagrażające życiu, zdarzenia związane ze stałym lub znaczącym upośledzeniem oraz zdarzenia prowadzące do hospitalizacji lub przedłużające czas hospitalizacji. Zdarzenia te wymagają leczenia i mogą generować koszty dla płatnika. Zdarzenia w stopniu nasilenia 5. oznaczają zgon.

⁵



Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* nie wykazała istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy badaną technologią a ABI dla zdarzeń niepożądanych występujących w minimum 3. stopniu nasilenia. W związku z tym faktem koszt leczenia zdarzeń niepożądanych jest kosztem wspólnym i nie został uwzględniony w obliczeniach.

4. Analiza kosztów



Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast stosowne obliczenia oraz założenia znajdują się w kolejnych podrozdziałach opracowania.

Tabela 3.
Koszt stosowania terapii ENZ i ABI

Terapia	Koszt jednorazowy/dobowy (PLN)		Koszt miesięczny (PLN)	
	perspektywa wspólna	perspektywa płatnika publicznego	perspektywa wspólna	perspektywa płatnika publicznego
ENZ				
ABI	513,06	512,96	15 616,29	15 613,31

Źródło: opracowanie własne

4.1. Koszty uwzględnione w analizie

W analizie podstawowej uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów, wynikających z zastosowania się chorego do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce (oraz w przypadku sytuacji zakładającej wprowadzenie ENZ do obecnej praktyki klinicznej). Aktualną praktykę kliniczną określono w oparciu o treść *Programu lekowego* oraz w oparciu o przeprowadzone badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych (dalej zwane *Opinią ekspercką*) [23, 15].

W analizie rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszt leków podawanych w ramach *Programu lekowego*, koszt podania i przepisania leków w ramach *Programu lekowego*, koszt stosowania BSC⁶ (ang. *best supportive care* - najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna), koszt diagnostyki (kwalifikacji oraz monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach *Programu lekowego*), koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

W związku z brakiem różnic w profilu bezpieczeństwa oraz po dokładnym przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia, zwłaszcza *Programu lekowego* uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, które stanowią jednocześnie koszty różniące dla ocenianych technologii medycznych (zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej): koszt

⁶

[Redacted footnote content]

leków podawanych w ramach *Programu lekowego* oraz koszt prednizonu podawanego w skojarzeniu z ABI⁷.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne w porównaniu ENZ i ABI. Pozostałe koszty (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

W poniższej tabeli (Tabela 4.) wyszczególniono poszczególne koszty wspólne oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów wspólnych.

Tabela 4.
Koszty wspólne ocenianych technologii medycznych

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt podania i przepisania leków	Przyjęto, że przepisanie i podanie leku odbywać się będzie w ramach diagnostyki w ramach <i>Programu lekowego</i> , gdyż leki uwzględniane w analizie są dostępne w tabletkach, a więc chorzy przyjmują leki samodzielnie
Koszt stosowania BSC	
Koszt diagnostyki w ramach <i>Programu lekowego</i>	Dotyczy wszystkich chorych leczonych ENZ i ABI w tej samej wysokości – ryczałt (niewielka różnica w zakresie wykonywanych badań diagnostycznych dla leków, jak obowiązek monitorowanie aminotransferaz w przypadku leczonych ABI nie będzie miała wpływu na poziom stawki ryczałtowej)
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Nie uwzględniono kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, gdyż <i>Analiza kliniczna</i> nie wykazała istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy ENZ a ABI dla zdarzeń niepożądanych występujących w minimum 3 stopniu nasilenia

⁷ Octan abirateronu podawany jest razem z prednizonem lub prednizolonem. Prednizon ani prednizolon nie są podawane w ramach *Programu lekowego*. W badaniu klinicznym dla ABI (COU-AA-301) 100% chorych stosowało jednak ten lek w skojarzeniu z ABI

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Inne leczenie wspomagające	Leczenie wspomagające nie różniło ocenianych technologii medycznych. Protokoły badań dla poszczególnych technologii medycznych wskazują, że dawki przyjmowanych analogów LHRH ⁸ oraz bisfosfonianów przyjmowane przez chorych przed rozpoczęciem badania powinny zostać utrzymane na stałym poziomie podczas trwania badania.

Źródło: opracowanie własne

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xtandi®* [3], *Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga®* [4] oraz *Analizy klinicznej*.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (koszt jednostkowy prednizonu) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* oraz danych refundacyjnych NFZ [20, 23]. Cenę jednostkową ENZ uzyskano od Zamawiającego [6].

4.2. Koszt leków

4.2.1. Dawkowanie leków

ENZALUTAMID

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xtandi®* określono, że ENZ podawany jest w dawce 160 mg na dobę [3]. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przeglądzie systematycznym *Analizy klinicznej* [14].

OCTAN ABIRATERONU

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga®* określono, że ABI podawany jest w dawce 1 000 mg +10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę [4]. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przeglądzie systematycznym

⁸ ang. *luteinizing hormone-releasing hormone* – hormon uwalniający hormon luteinizujący

Analizy klinicznej i jest zgodna z zapisami Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.

PODSUMOWANIE

W poniższej tabeli zaprezentowano dawki leków uwzględnione w analizie.

Tabela 5.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Dawka w ciągu miesiąca (mg)
ENZ	160,00	4 870,00
ABI	1 000,00	30 437,50
Prednizon/prednizolon	10,00	304,38

*przeciętna liczba dni w miesiącu wynosi 30,44 $((365 \cdot 3 + 366) / 4) / 12$

Źródło: opracowanie własne na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Xtandi® [3] oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga® [4]

4.2.2. Ceny leków

ENZALUTAMID

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania ENZ w ramach Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 12.2. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami Ustawy o refundacji, tj. lek wydawany bezpłatnie [33].

W analizie uwzględniono następujące prezentacje leku:

- ⊕ Xtandi®, 40 mg, 112 kapsulek miękkich.

Cenę zbytu netto ENZ otrzymano od Zamawiającego, [REDACTED] [6].

Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto leku (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [33].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 6.).

OCTAN ABIRATERONU

Octan abirateronu jest obecnie finansowany w ramach *Obwieszenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [22]. Wyznaczoną na tej podstawie cenę leku, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Prednizon i prednizolon są obecnie finansowane w ramach *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie (prednizon) lub za ryczałtem (prednizolon) [22]. W dalszych obliczeniach przyjęto konserwatywnie koszt prednizonu (ze względu na to, iż prednizon wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie). Wyznaczoną na tej podstawie cenę leku, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej.

PODSUMOWANIE

Tabela 6.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Cena detaliczna	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy
ENZ	██████	██████	██████	██████	██	██
ABI	13 560,00	14 644,80	15 377,04	15 377,04	n/d	0,00
Prednizon	rozdział 12.2. w załączniku					

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [22] oraz danych dostarczonych przez Zamawiającego [6]

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na dawkę oraz koszt terapii w horyzoncie analizy (koszt miesięczny). Koszt leków stanowi zarazem całkowity koszt różniący oceniane technologie medyczne. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Koszt terapii ENZ i ABI, brany pod uwagę w analizie podstawowej (PLN)

Substancja	Koszt jednorazowy/dobowy		Koszt miesięczny	
	perspektywa wspólna	perspektywa płatnika publicznego	perspektywa wspólna	perspektywa płatnika publicznego
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
ABI+prednizon	513,45	513,16	15 628,19	15 619,32

Źródło: opracowanie własne

5. Zestawienie kosztów i konsekwencji

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ocena wyników zdrowotnych (rozdział 3.) wskazuje na przewagę skuteczności ENZ względem ABI. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]




[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Jest to jedna z sytuacji, w której należy odstąpić od wykonania analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*) [9]. Analiza zostaje przeprowadzona [REDAKTOWANE] Pełne zestawienie kosztów i konsekwencji przedstawiono w rozdziale 7.1. w wynikach analizy.

6. Założenia i dane wejściowe

W kalkulacji kosztów stosowania rozważanych terapii lekowych (na potrzebę wykazania dominacji) wykorzystano najbardziej rzetelne i dostępne dane. Dane wejściowe oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Dane wejściowe do kalkulacji kosztów stosowania terapii oraz przyjęte założenia


Parametr	Wartość	Źródło
Dawka dobową ENZ (mg)	160,00 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi® [3]
Dawka dobową ABI	1 000,00 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga® [4]
Dawka dobową prednizonu	10,00 mg	Program lekowy [23]
CZN leku Xtandi® 40 mg, 112 kapsulek		Dane dostarczone przez Zamawiającego [6]
		Dane dostarczone przez Zamawiającego [6]
CZN leku Zytiga® (250 mg, 120 kapsulek)	13 560,00 PLN	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [23]
Koszt za mg prednizonu (perspektywa płatnika publicznego)	0,06 PLN	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [23]
Koszt za mg prednizonu (perspektywa wspólna)	0,09 PLN	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [23]
Odsetek chorych stosujących prednizon w ramieniu ENZ	0%	Badanie AFFIRM [28, 29, 30], Założenie
Odsetek chorych stosujących prednizon w ramieniu ABI	100%	Badanie CUA-AA-301 [8, 12, 16, 19]
Stawka VAT dla leków	8%	Ustawa o refundacji [33]
Marża hurtowa	5%	Ustawa o refundacji [33]
Dyskonto kosztów	0%	Założenie

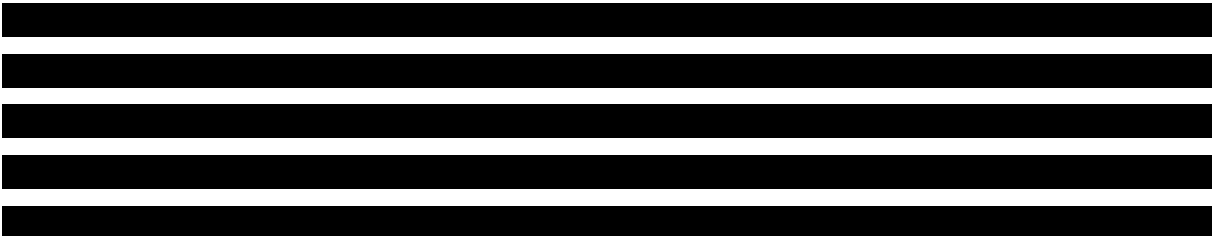
CH – cena hurtowa, CZN – cena zbytu netto

Źródło: opracowanie własne

7. Wyniki analizy podstawowej

7.1.





[Redacted text block]

Tabela 9.

		■	■
[Redacted header row]			
[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 text block]

7.2. Wyniki w wariancie dodatkowym analizy

W poniższej [Redacted text block]

Tabela 10.
Koszt terapii ENZ i ABI, brany pod uwagę w analizie dodatkowej (PLN)

Źródło: opracowanie własne

Wariant ten nie miał więc wpływu na wybór strategii analitycznej, którą przedstawiono w rozdziale 2.

Tabela 11.
Koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu (PLN)

Źródło: opracowanie własne

Wyniki skuteczności dla rozpatrywanego wariantu analizy prezentują się identycznie jak w tabeli (Tabela 2).

7.3. Technika analityczna

[Redacted text block]

7.4. Koszty

[Redacted text block]

[Redacted]. Aktualną praktykę kliniczną określono w oparciu o treść *Programu lekowego* oraz w oparciu o *Opinią ekspercką* [23, 15].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⁹ [Redacted footnote text]

[REDACTED]

[REDACTED]¹⁰.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne dla porównania ENZ w stosunku do ABI. Pozostałe koszty (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

W poniższej tabeli (Tabela 12.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 12.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne w analizie CMA

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt podania i przepisania leków	Przyjęto, że przepisanie i podanie leku odbywać się będzie w ramach diagnostyki w ramach <i>Programu lekowego</i> , gdyż leki uwzględniane w analizie są dostępne w tabletkach, a więc chorzy przyjmują leki samodzielnie
Koszt stosowania BSC	[REDACTED]
Koszt diagnostyki w ramach <i>Programu lekowego</i>	Dotyczy wszystkich chorych leczonych ENZ i ABI w tej samej wysokości – ryczałt (niewielkie różnice w zakresie wykonywanych badań diagnostycznych dla leków, jak obowiązek monitorowanie aminotransferaz w przypadku leczonych ABI nie będzie miał wpływu na poziom stawki ryczałtowej)
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W porównaniu ENZ w stosunku do ABI nie uwzględniono kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, gdyż analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach <i>Analizy klinicznej</i> nie wykazała istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy ENZ a ABI dla zdarzeń niepożądanych występujących w minimum 3 stopniu nasilenia

10 [REDACTED]

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Leczenie wspomagające	Leczenie wspomagające nie różniło ocenianych technologii medycznych. Protokoły badań dla poszczególnych technologii medycznych wskazują, że dawki przyjmowanych analogów LHRH oraz bifosfonianów przyjmowane przez chorych przed rozpoczęciem badania powinny zostać utrzymane na stałym poziomie podczas trwania badania.

Źródło: opracowanie własne

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xtandi®* [3], *Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga®* [4] oraz *Analizy klinicznej*.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (koszt jednostkowy prednizonu) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* oraz danych refundacyjnych NFZ [20, 23]. Cenę jednostkową leku Xtandi® (ENZ) uzyskano od Zamawiającego [6].

7.4.1. Koszt leków

7.4.1.1. Dawkowanie leków

ENZALUTAMID

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xtandi®* określono, że ENZ podawany jest w dawce 160 mg na dobę [3]. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przeglądzie systematycznym *Analizy klinicznej* [14].

OCTAN ABIRATERONU

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga®* określono, że ABI podawany jest w dawce 1 000 mg +10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę [4]. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przeglądzie systematycznym *Analizy klinicznej* i jest zgodna z zapisami *Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego*.

PODSUMOWANIE

W poniższej tabeli zaprezentowano dawki leków uwzględnione w analizie.

Tabela 13.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Dawka w ciągu miesiąca (mg)
ENZ	160,00	4 870,00
ABI	1 000,00	30 437,50
Prednizon/prednizolon	10,00	304,38

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xtandi®* [3] oraz *Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga®* [4]

7.4.1.2. Ceny leków

ENZALUTAMID

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania ENZ w ramach *Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego*. W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 12.2. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [33].

W analizie uwzględniono następujące prezentacje leku:

- ⊕ Xtandi®, 40 mg, 112 kapsułek miękkich.

Cenę zbytu netto ENZ otrzymano od Zamawiającego, [REDACTED] [6]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto leku (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [33].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 14.).

OCTAN ABIRATERONU

Octan abirateronu jest obecnie finansowany w ramach *Obwieszenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [22]. Wyznaczoną na tej podstawie cenę leku, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Prednizon i prednizolon są obecnie finansowane w ramach *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie (prednizon) lub za ryczałtem (prednizolon) [22]. W dalszych obliczeniach przyjęto konserwatywnie koszt prednizonu (ze względu na to, iż prednizon wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie). Wyznaczoną na tej podstawie cenę leku, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14.).

PODSUMOWANIE






Tabela 14.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Cena detaliczna	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy
■	■	■	■	■	■	■
ABI	13 560,00	14 644,80	15 377,04	15 377,04	n/d	0,00
Prednizon	rozdział 12.2 w załączniku					

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [22] oraz danych dostarczonych przez Zamawiającego [6]












Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków oraz w miesięcznym okresie. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Substancja	Koszt jednorazowy/dobowy		Koszt miesięczny	
	perspektywa wspólna	perspektywa płatnika publicznego	perspektywa wspólna	perspektywa płatnika publicznego
				
ABI+prednizon	513,06	512,96	15 616,29	15 613,31

Źródło: opracowanie własne

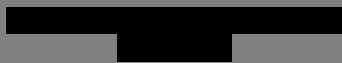

7.5. Czas trwania terapii

7.6. Założenia i dane wejściowe

W wariantcie dodatkowym wykorzystano najbardziej rzetelne i dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
		Założenie
Dawka dobową ENZ	160,00 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi® [3]
Dawka dobową ABI	1 000,00 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga® [4]

Parametr	Wartość	Źródło
Dawka dobową prednizonu podawanego w skojarzeniu z ABI	10,00 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga® [4]
CZN leku Xtandi® (40 mg, 112 kapsułek)	■	Dane dostarczone przez Zamawiającego [6]
■	■	Dane dostarczone przez Zamawiającego [6]
CZN leku Zytiga® (250 mg, 120 kapsułek)	13 560,00 PLN	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych
CH/mg prednizonu (perspektywa NFZ)	0,04 PLN	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych
CH/mg prednizonu (perspektywa wspólna)	0,05 PLN	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych
Odsetek chorych stosujących prednizon w ramieniu ENZ	0%	Badanie AFFIRM [28, 29, 30], Założenie
Odsetek chorych stosujących prednizon w ramieniu ABI	100%	Badanie CUA-AA-301 [8, 12, 16, 19]

Źródło: opracowanie własne

7.7. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów nie są równe wartościom kosztów ponoszonych w chwili obecnej. Ponieważ horyzont analizy ■ zamyka się w ciągu roku (rozdział 8.5.) wyników analizy nie dyskontowano.

7.8. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 8.8.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji.

7.9. Wyniki analizy dodatkowej

W poniższej tabeli przedstawiono koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej ██████████.

Tabela 17.
Koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu (PLN)

██████████			
██████████			
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████			
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████			
██████████			
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████			
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

Źródło: opracowanie własne na podstawie wykonanego modelu

Wartości kosztów inkrementalnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Inkrementalne wartości kosztów w przyjętym horyzoncie czasowym (PLN)

██████████		
██████████		
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████		
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████		

Źródło: opracowanie własne na podstawie wykonanego modelu

7.10. Alternatywne wartości parametrów dla analizy dodatkowej

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne sposoby wyznaczania krzywych rPFS.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 19.

	■	■		
	■	■		
	■	■		

Źródło: opracowanie własne

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy dodatkowej, w przypadku [REDACTED], zebrano w poniższych tabelach.

Źródło: opracowanie własne

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Źródło: opracowanie własne

7.11. Analiza progowa

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* [26] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [33]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [32]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011* [22] PKB per capita wyniosło w Polsce 37 127 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **111 381 PLN**. Ponadto w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną (okoliczności te zachodzą w niniejszej analizie minimalizacji kosztów) dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Wyniki analizy progowej dla wyników  przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Wyniki analizy progowej dla wariantu dodatkowego analizy ekonomicznej

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

Źródło: opracowanie własne

[REDACTED]

[REDACTED]

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 8.8.

Tabela 25.

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

Tabela 26.

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

8. Ograniczenia i założenia

Podstawowe ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania ENZ z ABI na wynikach porównania pośredniego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe (*Analiza kliniczna*).

Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach *Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego* nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach terapii ENZ, przyjęto, że koszt diagnostyki będzie identyczny w przypadku leczenia ENZ i ABI.

Porównując ENZ z ABI nie uwzględniono kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych. Przyjęto, że ponieważ analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* nie wykazała istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy ENZ a ABI dla zdarzeń niepożądanych występujących w minimum 3 stopniu nasilenia koszt leczenia zdarzeń niepożądanych nie będzie różniący.

Protokoły badań dla poszczególnych technologii medycznych wskazują, że dawki przyjmowanych analogów LHRH oraz bifosfonianów przyjmowane przez chorych przed rozpoczęciem badania powinny zostać utrzymane na stałym poziomie podczas trwania badania. Przyjęto więc, że leczenie wspomagające nie różniło ocenianych technologii medycznych, a w więc nie generowało kosztów różniących.

ABI podawany jest razem z prednizonem lub prednizolonem. W obliczeniach przyjęto koszt prednizonu (ze względu na to, iż prednizon wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie).

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podkreślić należy, że ENZ w przeciwieństwie do ABI nie musi być podawany razem z kortykosteroidami (prednizon/prednizolon), a więc może być podawany razem z posiłkiem, co czyni jego przyjmowanie łatwiejszym i bardziej bezpiecznym.

Finansowanie ENZ w analizowanym wskazaniu, wpłynie na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.* [25]).

Wszystkie wymienione w *Analizie klinicznej* [14] rekomendacje zagraniczne dla ENZ dotyczące refundowania w analizowanym wskazaniu są pozytywne i przedstawiają go jako atrakcyjną alternatywę dla ABI. Według tych rekomendacji terapia ENZ wykazuje dodatni

bilans korzyści względem ryzyka, wydłuża czas przeżycia całkowitego i opóźnia progresję choroby, natomiast koszty efektywności ENZ względem ABI są porównywalne.

10. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTM [1]) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 12.1. W przeglądzie odnaleziono dwie publikacje: *Wilson 2013* [34] oraz *STA 2013* [21] (ang. *single technology appraisal* – ocena technologii medycznej złożonej do Państwowego Instytutu Zdrowia i Standardów Klinicznych w Wielkiej Brytanii¹¹).

Celem publikacji *Wilson 2013* było przedstawienie efektywności kosztowej ENZ vs. placebo¹² i ABI vs. placebo w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego¹³. Autorzy dokonują analizy na podstawie zbudowanego drzewa decyzyjnego, wykorzystują dane dotyczące skuteczności leczenia pochodzące z badań *AFFIRM* i *CUA-AA-301*, co jest zbieżne z metodyką niniejszej analizy. Na podstawie modelowania wyznaczono wartość współczynnika kosztów-efektywności. Przedziały zmienności prawdopodobieństw i użyteczności zostały obliczone na podstawie rozkładu beta, zakres zmienności kosztowej natomiast na podstawie rozkładu gamma w symulacji Monte Carlo. Analiza zakłada 18 miesięczny horyzont czasowy, w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania wartości. W analizie obliczono prawdopodobieństwa wystąpienia bólu przed przystąpieniem do leczenia. Wzięto również pod uwagę prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, wycenione później w ramach analizy kosztowej. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej (przedstawiono wyłącznie wyniki dla technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, uwzględnianej w niniejszej analizie, tj. ENZ i ABI).

¹¹ ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)

¹² Jako placebo w badaniu uwzględniono przyjmowanie wyłącznie prednizonu.

¹³ Oryginalnie w artykule autorzy posługują się terminem mCRPC (ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*), co zostało przetłumaczone jako oporny na kastrację rak gruczołu krokowego.

Tabela 27.

Wyniki analizy efektywności kosztowej na podstawie publikacji *Wilson 2013*

Technologia medyczna	Całkowity koszt (PLN)	Całkowity efekt zdrowotny (QALY)	ICUR (PLN/QALY)
ENZ	394 458,83	0,73	1 330 172,72
ABI	354 732,99	0,70	

ang. *quality adjusted life years* – lata życia skorygowane o jakość

*obliczony zgodnie z kursem NBP dolara amerykańskiego na 04.04.2014: 1 USD=3,0397PLN

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Wilson 2013*

W dyskusji autorzy zaznaczają, że ENZ mógłby osiągnąć najniższy współczynnik ICUR, gdyby nie konieczne dostosowanie krzywej przeżycia dotyczącej placebo w badaniu *AFFIRM*. Dostosowanie zostało zrobione w celu umożliwienia porównania z innymi stosowanymi technologiami w omawianym wskazaniu. Bez omawianych dostosowań, współczynnik ICUR dla ENZ w odniesieniu do placebo wyniósłby 33 532 USD (101 927 PLN) za QALY i byłby najefektywniejszym kosztowo rozwiązaniem. Wyniki publikacji *Wilson 2013* trudno odnieść do niniejszej analizy z uwagi na inne koszty stosowania ENZ i zawiązaną z tym techniką analityczną (w niniejszej analizie terapia ENZ jest tańsza i przez to dominuje ABI, analiza CUA nie zostaje wykonana).

Celem analizy *STA 2013* było przedstawienie efektywności kosztowej ENZ vs. BSC oraz ENZ vs. ABI u dorosłych chorych na raku gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. Analizę przeprowadzono techniką CUA i obliczono parametr ICUR. Należy jednak zaznaczyć, że parametr ICUR szacowano w sytuacji wskazania wyższych kosztów terapii ENZ w porównaniu z ABI. W analizie tej uwzględniono model Markowa zbudowany z trzech stanów: SDis (ang. *stable disease* – stabilna choroba), PDis (ang. *progressive disease* – progresja choroby) oraz ZGON. Horyzont czasowy wynosił 10 lat, a cykl trwał 3 tygodnie. Ponadto, autorzy przyjmowali dane pochodzące z badań *AFFIRM* i *CUA-AA-301*, a więc zgodne z uwzględnionymi w niniejszej analizie.

Tabela 28.

Wyniki analizy efektywności kosztowej na podstawie publikacji *STA 2013*

Porównanie	ICER (PLN/QALY)
<i>STA 2013</i>	
ENZ vs. ABI	73 514,06
<i>STA 2013 po ocenie i modyfikacjach ERG</i>	
ENZ vs. ABI	73 070,23

*obliczony zgodnie z kursem NBP funta brytyjskiego na dzień 04.04.2014: 1 GBP=5,0435 PLN

Źródło: opracowanie własne na podstawie *STA 2013*

Wyniki publikacji *STA 2013* trudno odnieść do niniejszej analizy z uwagi na rozbieżności w metodyce i szacowanie parametru ICUR w związku z wyższymi kosztami terapii ENZ w stosunku do ABI. Zaznaczyć jednak należy, że wyniki ICUR mieszczą się w granicach progu opłacalności co [REDACTED]

W analizie dodatkowej [REDACTED] przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu. Dla analizy podstawowej nie przeprowadzono analizy wrażliwości oraz analizy progowej z uwagi na jakościowy charakter tej analizy. Wyniki analizy wrażliwości wskazują na stabilność uzyskiwanych wyników analizy [REDACTED] zarówno w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie wspólnej [REDACTED]

Do analizy [REDACTED] wykonano analizę progową, która wykazała, że w perspektywie **płatnika publicznego** koszt stosowania ENZ jest równy kosztowi stosowania ABI wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Xtandi® jest niższa niż:

[REDACTED]

W przypadku **perspektywy wspólnej** analiza progowa wykazała, że koszt stosowania ENZ jest równy kosztowi stosowania ABI wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Xtandi® jest niższa niż:

[REDACTED]

11. Załączniki

11.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

11.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby;
- ⊕ **interwencja:** enzalutamid;
- ⊕ **komparatory:** octan abirateronu;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
 - ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
 - ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
 - ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.
-

11.1.2.Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 29.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	MDV-3100 OR MDV3100 OR enzalutamide	254
3	1 AND 2	7

Data ostatniego wyszukiwania: 09.12 2013

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR	Liczba trafień NICE
1	Enzalutamide	0	1
2	MDV3100	0	0

Data ostatniego wyszukiwania: 16.01 2014

Źródło: opracowanie własne

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji w stosunku do zdefiniowanego komparatora.

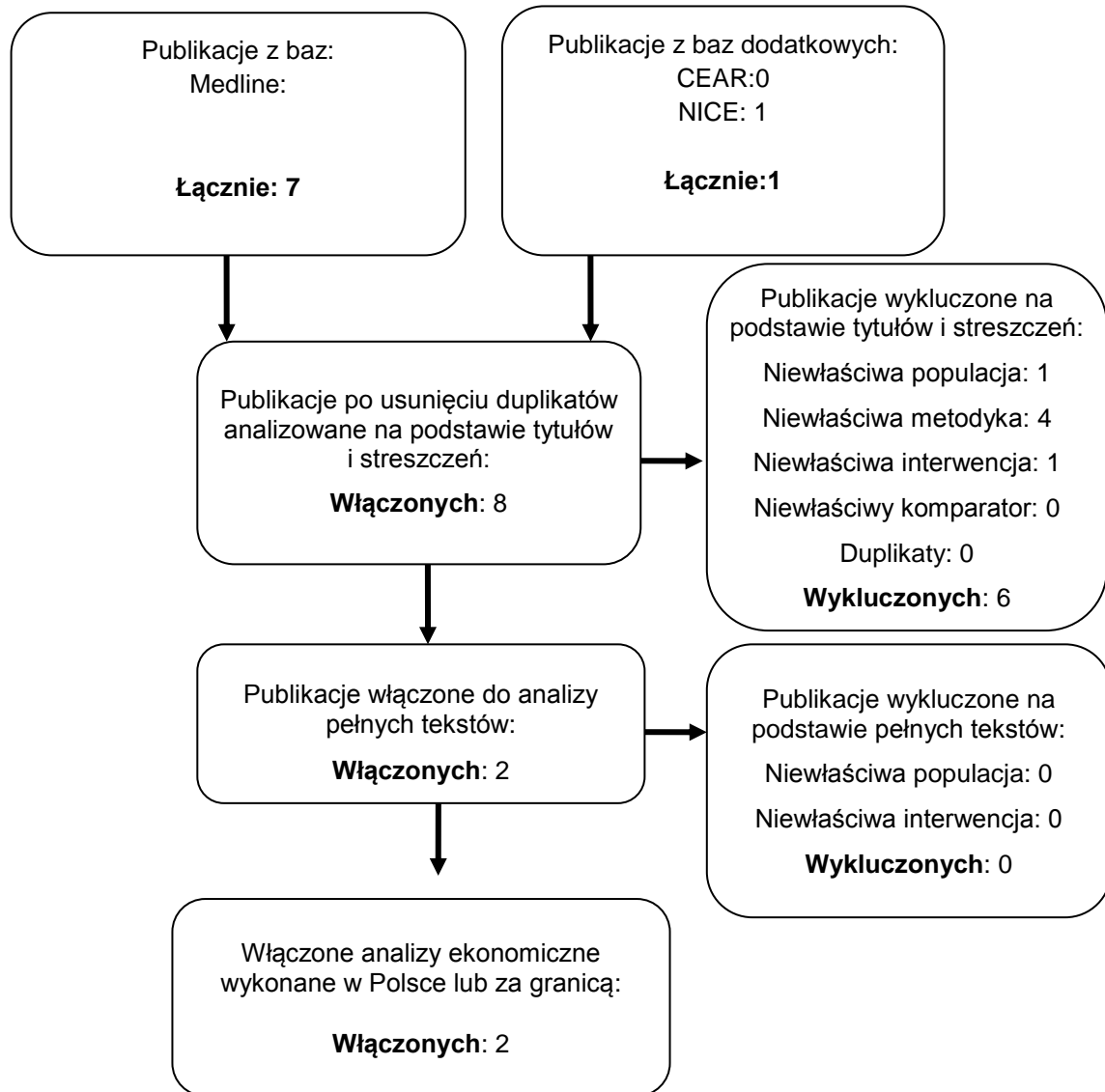
11.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 12.1.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [24]

11.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 7 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 7 publikacji;

- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 0 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 1 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono dwie publikacje prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym: *Wilson 2013* [34] oraz *STA 2013* [21].

11.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w wyniku przeglądu odnaleziono dwie inne analizy ekonomiczne, które włączono do niniejszego raportu. Na potrzeby niniejszej analizy omówione zostaną wyłącznie wyniki uzyskane dla enzalutamidu i octanu abirateronu.

Celem publikacji *Wilson 2013* było przedstawienie efektywności kosztowej ENZ vs. placebo¹⁴ i ABI vs. placebo w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego¹⁵. Autorzy dokonują analizy na podstawie zbudowanego drzewa decyzyjnego, za dane przyjmując te pochodzące z badań *AFFIRM* i *CUA-AA-301*, a więc zgodnych z uwzględnionymi w niniejszej analizie. Przedziały zmienności prawdopodobieństw i użyteczności zostały obliczone na podstawie rozkładu beta w symulacji Monte Carlo. Zakres zmienności kosztowej został obliczony według tej samej symulacji jednak na podstawie rozkładu gamma. Analiza zakłada 18 miesięczny horyzont czasowy, a tak krótki okres jest według autorów powodem braku uwzględnienia dyskontowania jakichkolwiek wartości w modelu. W analizie obliczono prawdopodobieństwa wystąpienia bólu przed przystąpieniem do leczenia. Wzięto również pod uwagę prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, wycenione później w ramach analizy kosztowej. Rezultatem analizy jest ukazanie efektywności kosztowej wskazanych technologii medycznych.

Celem analizy *STA 2013* było przedstawienie efektywności kosztowej ENZ vs. BSC oraz ENZ vs. ABI u dorosłych chorych na raku gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. Wykorzystano technikę CUA oraz oszacowano parametr ICUR. Uwzględniono model Markowa zbudowany z trzech stanów: SDis, PDis oraz

¹⁴ Jako placebo w badaniu uwzględniono przyjmowanie wyłącznie prednizonu.

¹⁵ Oryginalnie w artykule autorzy posługują się terminem mCRPC (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer), co zostało przetłumaczone jako oporny na kastrację rak gruczołu krokowego.

ZGON. Ponadto w modelu uwzględniono wpływ zdarzeń niepożądanych i zdarzeń szkieletowych na wyniki. Horyzont czasowy wynosił 10 lat, a cykl trwał 3 tygodnie. Ponadto, autorzy przyjmowali dane pochodzące z badań *AFFIRM* i *CUA-AA-301*, a więc zgodne z uwzględnionymi w niniejszej analizie (ENZ z ABI porównano w sposób pośredni).

W analizie STA 2013 w celu określenia prawdopodobieństw pomiędzy stanami wyznaczono krzywe OS oraz TTD (ang. *time to definite deterioration* – czas do definitywnego pogorszenia). W analizie STA 2013 wykorzystano model proporcjonalnego hazardu, przyjmując krzywe TTD i OS dla BSC jako referencje (dla której przy pomocy HR z odpowiednich porównań wyznaczono krzywe TTD i OS dla ENZ i ABI).

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki omawianych tu analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 11.).

11.2. Dane kosztowe uwzględnione w analizie

Tabela 31.
Ceny prednizonu uwzględnione w analizie (PLN)

Nazwa, postać	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt NFZ	CDB/mg	Koszt NFZ/mg	Liczba zrefundowanych mg leku 01-12.2013	Średnia ważona opłata NFZ/mg	Średnia ważona opłata CDB/mg
Encorton, tabl., 1 mg	7,56	8,32	1,18	0,416	0,059	688 780,00	0,059	0,088
Encorton, tabl., 5 mg	9,72	12,1	5,92	0,121	0,059	42 445 080,00		
Encorton, tabl., 5 mg	22,46	29,62	29,62	0,05924	0,059	42 327 395,00		
Encorton, tabl., 10 mg	16,2	20,34	11,85	0,1017	0,059	75 724 252,00		
Encorton, tabl., 20 mg	21,6	27,95	23,7	0,069875	0,059	74 683 920,00		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [22] oraz danych refundacyjnych NFZ [20]

11.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Xtandi® nie powinien zostać zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [33]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania oraz tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu (wyższa skuteczność w porównaniu z ABI).

Objęcie refundacją technologii wnioskowanej powinno nastąpić w drodze utworzenie nowej grupy limitowej. Lek Xtandi® nie powinien zostać włączony do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby taką samą nazwę oraz taką samą skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

W analizie wpływu na budżet odniesiono się jedynie do art. 15 ust. 3 pkt 2 *Ustawy o refundacji*, ponieważ punkty 1 i 3 nie dotyczą rozważanej w analizie sytuacji. Punkt 1 znajduje zastosowanie dla porównania leków zawierających tę samą substancję czynną, punkt 3 dotyczy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. W niniejszym opracowaniu zarówno droga podania jak i postać farmaceutyczna nie ma wpływu na efekt zdrowotny, podobnie jak i składniki odżywcze.

12. Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie kluczowych wyników skuteczności terapii ENZ i terapii ABI	17
Tabela 2. Podsumowanie kluczowych wyników porównania skuteczności terapii ENZ z ABI	17
Tabela 3. Koszt stosowania terapii ENZ i ABI.....	20
Tabela 4. Koszty wspólne ocenianych technologii medycznych	21
Tabela 5. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	23
Tabela 6. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	24
Tabela 7. Koszt terapii ENZ i ABI, brany pod uwagę w analizie podstawowej (PLN)	25
Tabela 8. Dane wejściowe do kalkulacji kosztów stosowania terapii oraz przyjęte założenia	26
Tabela 9. Koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu (PLN).....	27
Tabela 10. Koszt terapii ENZ i ABI, brany pod uwagę w analizie dodatkowej (PLN).....	28
Tabela 11. Koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu (PLN).....	28
Tabela 12. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne w analizie CMA.....	30
Tabela 13. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	32
Tabela 14. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	33
Tabela 15. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	34
Tabela 16. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	34
Tabela 17. Koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu (PLN).....	36
Tabela 18. Inkrementalne wartości kosztów w przyjętym horyzoncie czasowym (PLN)	36



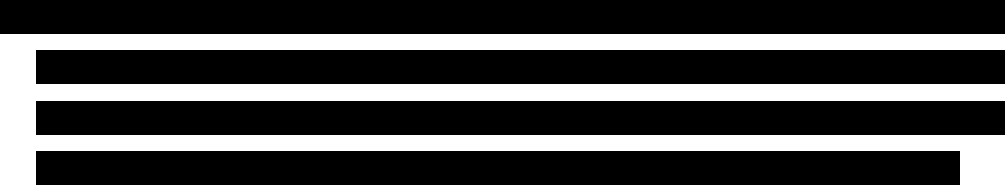



Tabela 19. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	38
Tabela 20. 	
Tabela 21. 	
Tabela 22. 	
Tabela 23. 	
Tabela 24. Wyniki analizy progowej dla wariantu dodatkowego analizy ekonomicznej	43
Tabela 25. 	
Tabela 26. 	
Tabela 27. Wyniki analizy efektywności kosztowej na podstawie publikacji <i>Wilson 2013</i>	48
Tabela 28. Wyniki analizy efektywności kosztowej na podstawie publikacji <i>STA 2013</i>	48
Tabela 29. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	51

Tabela 30. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	51
Tabela 31. Ceny prednizonu uwzględnione w analizie (PLN)	55

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą52

14. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. CESifo DICE Report 2/2012, *End of life drug policies in the UK, Australia and Germany*
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
5. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: 16.12.2013 r.)
6. Dane dostarczone przez Zamawiającego
7. De Bono J., Fizazi K., Shore N. i in., *Assessing the impact of prior treatments on the efficacy of enzalutamide (ENZ): A subanalysis of the phase 3 AFFIRM trial, European Journal of Cancer. Conference: European Cancer Congress 2013, ECC 2013 Amsterdam Netherlands. Conference Start: 20130927 Conference End: 20131001. Conference Publication: (var.pagings). 49(pp S683), 2013. Date of Publication: September 2013*
8. De Bono J. S., Logothetis C. J., Molina A. i in. *Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer, New England Journal of Medicine. 364 (21) (pp 1995-2005), 2011*
9. Drummond M., O'Brien B., Stoddart G., *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia, Via Medica, Gdańsk 2003*
10. EMA, Xtandi enzalutamide, CHMP assessment report, 25 April 2013 EMA/CHMP/383457/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); (data dostępu: 23.12.2013 r.)
11. FDA, Addendum to Clinical Review of NDA 203415 for XTANDI (enzalutamide), 2012; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203415Orig1s000MedR.pdf (data dostępu: 23.12.2013 r.)

12. Fizazi K., Scher H. I., Molina A. i in., *Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: Final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study*, *The Lancet Oncology*. 13 (10) (pp 983-992), 2012
13. Gardner T. A., Elzey B. D., Hahn N. M., *Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer postdocetaxel*. Results from the phase III AFFIRM study, *Clinical Advances in Hematology and Oncology*, 2012, 10 (4) (pp 8-9)
14. ██████████, *Xtandi[®] (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem – analiza kliniczna*
15. ██████████ *Xtandi[®] (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem – analiza wpływu na system ochrony zdrowia*
16. Logothetis C. J., Basch E., Molina A. i in., *Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial*, *The Lancet Oncology*. 13 (12) (pp 1210-1217), 2012
17. Lortot Y., Fizazi K., De Bono J. S. i in., *Outcomes in patients with liver or lung metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial*, *Journal of Clinical Oncology. Conference: 2013 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States. Conference Start: 20130531 Conference End: 20130604. Conference Publication: (var.pagings)*. 31 (15 SUPPL. 1), 2013. Date of Publication: 20 May 2013
18. Miller K., Scher H. I., Fizazi K. i in., *Effect of enzalutamide on health-related quality of life (HRQoL) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) following docetaxel-based therapy: Results from the AFFIRM study*, *Journal of Clinical Oncology. Conference: 2013 Genitourinary Cancers Symposium Orlando, FL United States. Conference Start: 20130214 Conference End: 20130216. Conference Publication: (var.pagings)*. 31 (6 SUPPL. 1), 2013. Date of Publication: 20 Feb 2013

19. Mulders P. F., Molina A., Marberger M. i.in., *Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in an Elderly Patient Subgroup (Aged 75 and Older) with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Docetaxel-based Chemotherapy*, Eur Urol. 2013 Sep 20. pii: S0302-2838(13)00992-5. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.005
20. Narodowy Fundusz Zdrowia, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń – grudzień 2013 r.); data dostępu: 30.04.2014
21. National Institute for Health and Care Excellence, Enzalutamide (XTANDITM) for the treatment of adult men with metastatic castrate-resistant prostate cancer whose disease has progressed on or after docetaxel therapy, Single Technology Assessment, Jun 2013
22. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011; M.P. 2013 nr 0 poz. 880
23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.05.2014, <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-kwietnia-2014-r>.
24. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2013)
25. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
26. 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, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (data dostępu: 16.12.2013 r.)
27. Saad F., De Bono J. S., Shore N. D. i in., *Efficacy outcomes by baseline prostate-specific antigen (PSA): Results from the phase 3 AFFIRM trial*, Journal of Urology. Conference: 2013 Annual Meeting of the American Urological Association, AUA San Diego, CA United States. Conference Start: 20130504 Conference End: 20130508.

-
- Conference Publication: (var.pagings). 189 (4 SUPPL. 1) (pp e324), 2013. Date of Publication: April 2013
28. Scher H. I., Fizazi K., Saad F. i in., *Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy*, New England Journal of Medicine, 2012, 367 13:1187-1197
 29. Scher H., Fizazi K., Sternberg C. N. i in., *Sensitivity analyses for radiographic progression-free survival (rPFS): Results from the phase 3 AFFIRM trial comparing enzalutamide to placebo*, European Journal of Cancer. Conference: European Cancer Congress 2013, ECC 2013 Amsterdam Netherlands. Conference Start: 20130927 Conference End: 20131001. Conference Publication: (var.pagings). 49(pp S684), 2013. Date of Publication: September 2013
 30. Scher H. I., Fizazi K., Saad F. i in., *Impact of on-study corticosteroid use on efficacy and safety in the phase III AFFIRM study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor inhibitor*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2013 Genitourinary Cancers Symposium Orlando, FL United States. Conference Start: 20130214 Conference End: 20130216. Conference Publication: (var.pagings). 31 (6 SUPPL. 1), 2013. Date of Publication: 20 Feb 2013
 31. Sternberg C. N., De Bono J. S., Chi K. N. i in., *Outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2013 Genitourinary Cancers Symposium Orlando, FL United States. Conference Start: 20130214 Conference End: 20130216. Conference Publication: (var.pagings). 31 (6 SUPPL. 1), 2013
 32. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 33. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 34. Wilson L., Tang J., Zhong L. i in., *New therapeutic options in metastatic castration-resistant prostate cancer: Can cost-effectiveness analysis help in treatment decisions?* Journal of Oncology Pharmacy Practice 2013, 0: 1-9
-