



IGNORANTIA NOCET

## Xtandi<sup>®</sup> (enzalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana

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](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Astellas Pharma Sp. z o.o.

Warszawa, 22 lipca 2015

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W dniu 22 lipca 2015 r. analiza została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.545.2015.3.KWA. Pierwotnie analiza została zakończona 25 lutego 2015 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przeglądy systematyczne - publikacji do oceny jakości życia, innych analiz ekonomicznych;</li> <li>⊗ Gromadzenie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Modelowanie;</li> <li>⊗ Analizy – wrażliwości, progowe;</li> <li>⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li> <li>⊗ Opracowanie wyników;</li> <li>⊗ Wnioski i dyskusja</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przeglądy systematyczne - publikacji do oceny jakości życia, innych analiz ekonomicznych</li> </ul>

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[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

<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>13</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>14</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>14</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	14
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	15
5.3. Jakość życia.....	16
5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i> .....	16
5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej .....	16
5.3.3. Publikacje oceniające jakość życia wykorzystane w analizie.....	17
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>18</b>
<b>7. Modelowanie.....</b>	<b>18</b>
7.1. Struktura modelu.....	20
7.2. Czas przeżycia całkowitego - OS .....	23
7.3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby – PFS .....	25
7.4. Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia progresji .....	26
7.5. Prawdopodobieństwa przejść między stanami .....	27
7.6. Analiza kosztów .....	28
7.6.1. Koszty terapii aktywnej w I linii leczenia - enzalutamid.....	29

---

---

7.6.2.	BSC – najlepsze leczenie wspomagające .....	30
7.6.3.	Koszty monitorowania .....	34
7.6.4.	Koszty związane z kolejnymi liniami leczenia .....	37
7.6.5.	Koszty związane z poszczególnymi stanami .....	39
7.7.	Jakość życia .....	41
7.8.	Dyskontowanie .....	43
7.9.	Założenia i dane wejściowe .....	44
7.10.	Walidacja modelu .....	52
<b>8.</b>	<b>Wyniki analizy .....</b>	<b>53</b>
8.1.	Efekty porównywanych terapii .....	53
8.2.	Analiza kosztów konsekwencji .....	55
8.3.	Analiza kosztów-użyteczności .....	56
<b>9.</b>	<b>Analiza wrażliwości .....</b>	<b>56</b>
<b>10.</b>	<b>Analiza progowa .....</b>	<b>73</b>
<b>11.</b>	<b>Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>81</b>
<b>12.</b>	<b>Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>83</b>
<b>13.</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>84</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>86</b>
14.1.	Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	86
14.1.1.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	86
14.1.2.	Strategia wyszukiwania .....	87
14.1.3.	Selekcja badań .....	87
14.1.4.	Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	88

---

---

14.1.5. Metodyka i wyniki włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	89
14.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	91
14.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych .....	91
14.2.2. Strategia wyszukiwania.....	91
14.2.3. Selekcja badań .....	92
14.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	93
14.2.5. Metodyka i wyniki włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych .....	94
<b>15. Spis tabel .....</b>	<b>95</b>
<b>16. Spis rysunków .....</b>	<b>98</b>
<b>17. Bibliografia.....</b>	<b>99</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. <i>Akaike information criterion</i> - kryterium informacyjne Akaikego
AOTMiT / AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AW	analiza wrażliwości
BIC	ang. <i>Bayesian information criterion</i> - kryterium informacyjne Bayesa
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> - analiza kosztów-konsekwencji
CH	cena hurtowa
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
ENZ	enzalutamid
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
GUS	Główny Urząd Statystyczny
FACT-P	ang. <i>The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i> – kwestionariusz oceny subiektywnego stanu funkcjonalnego w terapii nowotworowej raka prostaty
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
█	█
kaps.	kapsułki
N	liczba chorych
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	ang. <i>Overall Survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.	perspektywa
PFS	ang. <i>Progression Free Survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby

Skrót	Rozwinięcie
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RK	rzeczywisty koszt leku
■	■
TTO	ang. <i>time trade-off</i> – metoda handlowania czasem
UCZ	urzędowa cena zbytu

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce enzalutamidu (Xtandi®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana. Xtandi® będzie lekiem finansowanym w *Wykazie refundowanych leków* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w programie lekowym.

### METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz z perspektywy wspólnej obejmującej płatnika publicznego i świadczeniobiorcę (pacjenta).

W analizie dokonano oceny terapii enzalutamidem z BSC w porównaniu z samodzielną terapią BSC tj. 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*.

Z uwagi na możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość życia (PLN/QALY). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (zwanym dalej *Wytycznymi AOTMiT*) dodatkowo opracowano analizę kosztów-konsekwencji.

---



Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej* oraz wyników przeglądów wykonanych w ramach niniejszej analizy dotyczących jakości życia chorych w rozpatrywanej populacji docelowej oraz innych analiz ekonomicznych badających temat niniejszej analizy.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) wykorzystano zagraniczny model Markowa, dostosowany tak, aby był on zgodny z warunkami polskiej praktyki klinicznej. W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia (dla którego w *Analizie klinicznej* przedstawiono wyniki bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa). Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto QALY, które obliczano z uwzględnieniem wartości jakości życia przypisanych do poszczególnych stanów modelu i prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych stanów u statystycznego chorego.

W analizie, w celu oceny obciążenia finansowego, związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów różniących. Uwzględniono koszty terapii aktywnej w pierwszej linii; koszty najlepszego leczenia wspomagającego; koszty monitorowania oraz koszty związane z kolejnymi liniami leczenia. Wysokość kosztów w tych kategoriach mogła się nieco różnić w zależności od perspektywy analizy: perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (uwzględniającej perspektywę płatnika publicznego i pacjenta).

Przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.



---

## WYNIKI

[Redacted content]

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie enzalutamidu z BSC wykazuje wyższą skuteczność przy podobnym bezpieczeństwie w porównaniu z samodzielną terapią BSC.

Wyższe koszty terapii z zastosowaniem enzalutamidu nie są zaskoczeniem, gdyż obecnie chorym z rozpatrywanej populacji nie proponowano żadnej formy aktywnej terapii (jedynie BSC). Otworzenie przed chorymi możliwości leczenia enzalutamidem będzie stanowiło wprowadzenie nowego standardu w leczeniu rozpatrywanej populacji, prowadząc do wyższych efektów zdrowotnych – dłuższego przeżycia bez progresji oraz dłuższego przeżycia całkowitego.

Powyższe fakty świadczą o tym, że finansowanie terapii enzalutamidem w ramach *Programu lekowego* jest **zasadne**.

---

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce terapii enzalutamidem (Xtandi®) + BSC w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

Wnioskowane będzie objęcie enzalutamidu finansowaniem w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w programie lekowym. Obecnie enzalutamid nie jest finansowany przez płatnika publicznego, wnioskowane będzie utworzenie nowego programu lekowego.

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

### Populacja:

- ⊕ dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

### Interwencja:

- ⊕ enzalutamid wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym (ENZ+BSC<sup>1</sup>).

### Komparator:

- ⊕ najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

### Wyniki – czynniki mające bezpośredni wpływ na jakość życia, w tym efekty zdrowotne:

- ⊕ czas przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival* – czas przeżycia całkowitego);

---

<sup>1</sup> ang. *best supportive care*

- ⊗ progresja choroby (ang. *Progression Free Survival* – czas przeżycia wolny od progresji choroby).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [10], przedstawiono tam również wyniki badania *PREVAIL*, odnalezione w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo terapii ENZ+BSC oraz BSC. Wyniki tego badania zostały uwzględnione w modelu wykorzystanym w analizie ekonomicznej.

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na zagranicznym modelu dostosowanym do warunków polskiej praktyki klinicznej. Wykorzystany w analizie model jest modelem Markowa. Model w pierwotnej wersji został opracowany przez firmę QUINTILES. W ramach dostosowania do warunków polskiej praktyki klinicznej, dokonano wyboru komparatora porównywanego z ocenianą interwencją oraz uwzględniono wysokość i strukturę kosztów związanych z terapią chorych z rozpatrywanej populacji. Ponadto model został wzbogacony o funkcje pozwalające na wykonanie wszystkich analiz określonych w *Rozporządzeniu 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* [29] – zwanego dalej *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*. Należy nadmienić, że model został wzbogacony o zintegrowane, wykonane od początku arkusze pozwalające na wykonanie obliczeń dotyczących analizy wpływu na budżet związanej z objęciem enzalutamidu refundacją. Wszelkie zmiany w modelu związanym z *Analizą ekonomiczną* są jednocześnie uwzględniane w analizie wpływu na budżet.

Ocenę opłacalności terapii ENZ+BSC w porównaniu z BSC wykonano w populacji dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto wartości QALY (ang. *quality adjusted life years* – lata życia skorygowane o jakość), czyli liczbę lat życia skorygowanych o jakość życia – która wynikała z efektów różniących terapie, mających wpływ na jakość życia – m.in. długości OS, PFS i prawdopodobieństwa przebywania chorego w kolejnych stanach choroby (kolejnych liniach leczenia). Najważniejszym wynikiem analizy jest wartość współczynnika ICUR (ang. *incremental cost-utility ratio* – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności), obliczonego jako iloraz inkrementalnych kosztów różniących porównywane technologie medyczne i inkrementalnej wartości QALY je różniące.

Obliczenia oparto na wynikach badań odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [10] oraz w ramach wykonanego przeglądu systematycznego do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników analizy podstawowej oraz wszelkich wariantów analiz wrażliwości wyznaczono progową cenę zbytu netto leku Xtandi®, gwarantującą opłacalność kosztową (wartość ICUR nie przekraczającą przyjętego progu opłacalności).

### 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra w sprawie minimalnych wymagań*, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – zwanej dalej perspektywą płatnika publicznego (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [37]),
- ⊕ z perspektywy wspólnej – obejmującej perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę świadczeniobiorcy, czyli pacjenta [29].

## 4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* [2] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [2, 29].

W związku z tym, że efekty terapii mogą mieć dożywotni wpływ na jakość życia, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

W *Analizie klinicznej* analizowano szereg punktów końcowych dotyczących skuteczności:

- ⊗ zgon;
- ⊗ czas przeżycia całkowitego (analiza ogółem i w podgrupach);
- ⊗ czas do pogorszenia ogólnego wyniku jakości życia w skali FACT-P;
- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (ocenianej na podstawie badania radiograficznego) lub zgonu (analiza ogółem i w podgrupach);
- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA;
- ⊗ częstość występowania progresji (ocenianej na podstawie badania radiograficznego) lub zgonu;
- ⊗ czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (analiza ogółem i w podgrupach);
- ⊗ czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego;
- ⊗ częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego;

- ⊗ odpowiedź na leczenie (na podstawie stężenia PSA oraz oceny zajęcia tkanek miękkich);
- ⊗ czas do wystąpienia pierwszego SRE;
- ⊗ częstość występowania pierwszego SRE.

W przypadku wszystkich wskazanych wyżej analizowanych punktów końcowych ENZ+BSC wykazał nad komparatorem istotną przewagę w zakresie skuteczności.

W niniejszej analizie kluczowe było skupienie się na czasie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (oraz czasu do kolejnych etapów progresji), gdyż wartości te mają wpływ na jakość życia chorych.

Pozostałe punkty końcowe nie mają bezpośredniego wpływu na jakość życia, bądź jest to wpływ niewielki lub trudny do ustalenia, zgodnie ze standardami aprobowanymi w analizach HTA (np. dotyczącymi jakości życia określonej w użytecznej formie, umożliwiającej obliczenie wartości QALY).

## 5.2. Profil bezpieczeństwa

W *Analizie klinicznej* analizowano szereg punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa:

- ⊗ zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- ⊗ ciężkie działania niepożądane;
- ⊗ działania niepożądane;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane (analiza ogółem i w podgrupach);
- ⊗ zdarzenia niepożądane (analiza ogółem i w podgrupie) oraz zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia nasilenia;
- ⊗ poważne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania oraz pozostałe zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (analiza ogółem i w podgrupie).

W szczególności, nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między porównywanymi opcjami terapeutycznymi w przypadku ciężkich działań niepożądanych, które wymagałyby leczenia.

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych. Należy podkreślić, że obserwacja ta dotyczy ciężkich zdarzeń niepożądanych, a nie działań

niepożądanych – co oznacza, że zależność między nimi a stosowanymi terapiami nie jest potwierdzona.

Wystąpiły też istotne statystycznie różnice w częstości działań niepożądanych, ale w stopniu niewymagającym leczenia.

Z uwagi na brak danych potwierdzających występowanie istotnych statystycznie różnic między występowaniem wymagających leczenia ciężkich działań niepożądanych w obu porównywanych terapiach, należy uznać, że są one równie bezpieczne – nie generując różniących kosztów bądź różnic w jakości życia chorych.

## 5.3. Jakość życia

### 5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w *Analizie klinicznej*

W ramach przeglądu wykonanego w Analizie klinicznej odnaleziono badanie *PREVAIL* (publikacja *Beer 2014* [4] wraz z załącznikiem oraz protokołem) oraz 4 abstrakty konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki tego badania (*Armstrong 2014* [3], *Beer 2014a* [5], *Evans 2014* [11], *Tombal 2014* [34]). Zgodnie z protokołem do tego badania, jednym z pobocznych celów badania była ocena jakości życia w formie FACT-P (ang. *The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* – kwestionariusz oceny subiektywnego stanu funkcjonalnego w terapii nowotworowej raka prostaty) i EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach) [20], przy czym forma EQ-5D pozwalała na wykorzystanie jej w niniejszej analizie.

### 5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym wykonanym na potrzeby analizy ekonomicznej odnaleziono kolejnych 6 publikacji do oceny jakości życia chorych. Są to: *Booth 2014* [6], *Färkkilä 2012* [12], *Martin 2013* [17], *Torvinen 2013* [35]; *Wolff 2012* [40];

Metodykę i wyniki przedstawione w odnalezionych badaniach przedstawiono w rozdziale 14.1.5.



### 5.3.3. Publikacje oceniające jakość życia wykorzystane w analizie

W przypadku odnalezionych w przeglądach badań możliwe jest wykorzystanie ich w następujący sposób, w odniesieniu do stanów modelu szczegółowo opisanych w rozdziale 7.1.:

⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]

W literaturze dostępnych jest wiele metod oceny jakości życia. Preferowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D, który jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

We wszystkich przedstawionych publikacjach znajdują się dane w formie EQ-5D (w części źródeł dostępne są również dane w innych formach).

Szczegóły dotyczące modelowania jakości życia w kontekście odnalezionych badań przedstawiono w rozdziale 7.7.

## 6. Technika analityczna

Z uwagi na odnalezienie badań w sposób bezpośredni porównujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii ENZ+BSC z BSC, w tym efektów terapii wpływających na jakość życia – możliwe było wyrażenie efektów zdrowotnych porównywanych terapii w postaci QALY tj. lat życia skorygowanych o jakość. W związku z powyższym możliwe było wykonanie analizy **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach tej analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), mówiący o koszcie uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu występującego w związku z zastąpieniem BSC przez terapię ENZ+BSC. Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) - zwanej dalej *Ustawą o refundacji* [38] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [29].

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTMiT* [2], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis* - analiza kosztów-konsekwencji).

## 7. Modelowanie

W celu określenia opłacalności terapii ENZ+BSC w porównaniu z BSC wykorzystano zagraniczny model Markowa, który został dostosowany do warunków polskiej praktyki klinicznej. Model w pierwotnej wersji został opracowany przez firmę QUINTILES. W ramach dostosowania do warunków polskiej praktyki klinicznej, dokonano wyboru komparatora porównywanego z ocenianą interwencją oraz uwzględniono wysokość i strukturę kosztów związanych z terapią chorych z rozpatrywanej populacji. Ponadto model został wzbogacony o funkcje pozwalające na wykonanie wszystkich analiz określonych w *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*. Uznano, że dostosowany model Markowa w najlepszy sposób pozwala w pełni wykorzystać dane z badań klinicznych w sposób przejrzysty a przy tym wiarygodny.

Model wykorzystuje dane z badania *PREVAIL*, w którym w jednym ramieniu chorych poddawano terapii enzalutamidem, a w drugim ramieniu placebo. W obu ramionach chorzy

mogli stosować technologie zaliczane do BSC. W związku z powyższym, w badaniu *PREVAIL* oraz w niniejszej analizie, za ocenianą technologię należy rozumieć enzalutamid + BSC; zaś za komparator należy uznać samodzielne BSC.

Zasadniczym przedmiotem modelowania było określenie prawdopodobieństwa przebywania chorego w poszczególnych stanach modelu. Z każdym stanem modelu mogły wiązać się inne swoiste koszty oraz inna wartość jakości życia – obniżająca się w miarę postępującej progresji. Obliczone prawdopodobieństwa przebywania chorego w poszczególnych stanach miały więc bezpośrednie przełożenie na prawdopodobieństwa wystąpienia swoistych kosztów oraz pogorszenia jakości życia.

[REDACTED]

Model opiera się na określonych w badaniu *PREVAIL* wartościach OS oraz PFS. Oceny OS dokonywano przez pomiar czasu od randomizacji do śmierci wywołanej dowolną przyczyną. W przypadku PFS dokonywano pomiaru czasu, który upłynął od randomizacji do zaprzestania leczenia I linii lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny - z uwzględnieniem zdarzenia, które nastąpiło wcześniej.

W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu (w przypadkach adekwatnych) oraz dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych na poziomie zalecanym przez AOTMiT.

Modelowanie wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. [REDACTED]

[REDACTED]

Uznano, że dla rozpatrywanego problemu zdrowotnego najważniejsze będzie ustalenie, że długość cyklu wyniesie jeden tydzień (przyjęto, że tydzień ma długość 1/52 roku). Pozwala to na szczegółowe modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych porównywanych terapii.

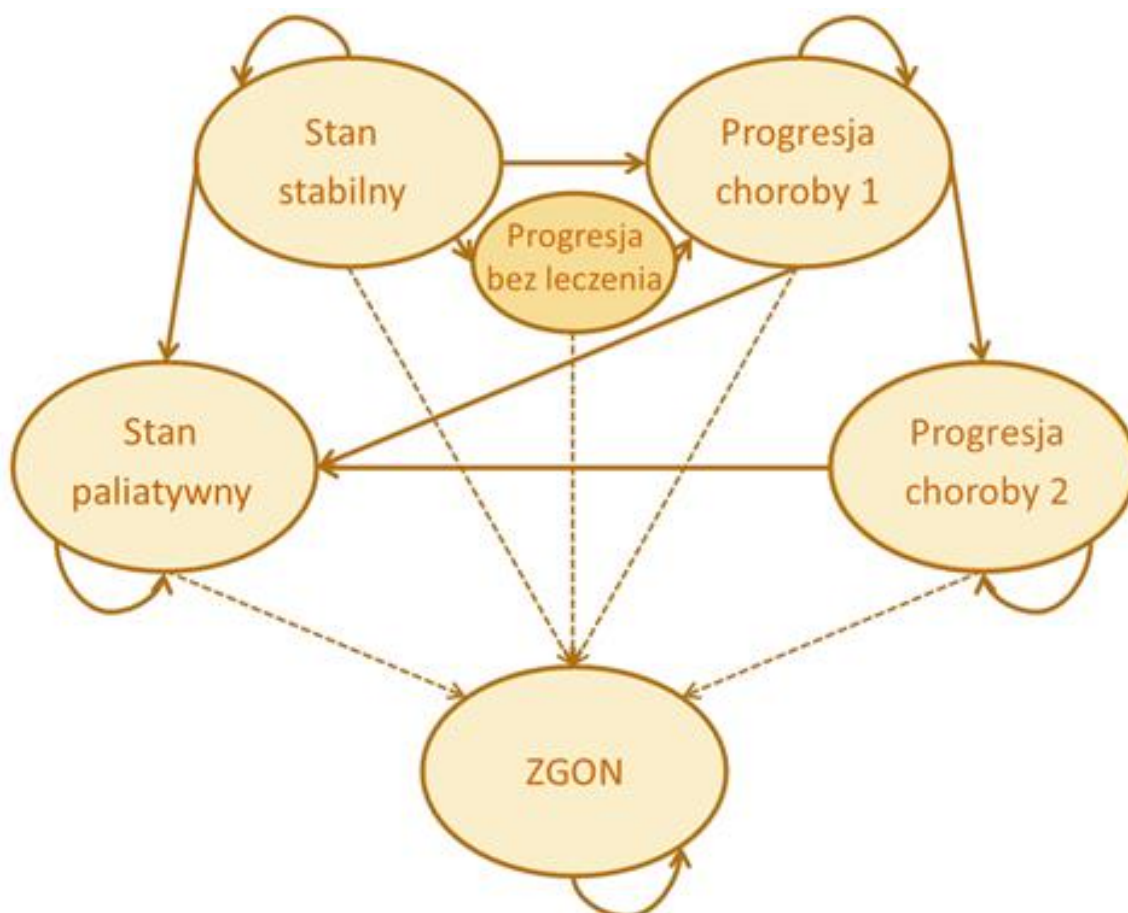
## 7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. Spełniający te wymagania model oraz wszelkie obliczenia zostały wykonane z wykorzystaniem programu MS Excel 2010.

W modelu uwzględniono trzy zasadnicze stany: **Stan stabilny** (stabilna choroba); **Progresja choroby**; **Zgon**. Należy jednak podkreślić, że model umożliwia szczegółowe rozpatrzenie stanu progresji choroby i wyróżnienie w nim kilku podstanów.

### Rysunek 1.

**Schemat stanów w modelu wykorzystanym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ENZ+BSC względem BSC**



Ciemniejszym kolorem zaznaczono stany modelu, które mogą ale nie muszą być uwzględniane, np. w analizie wrażliwości

Źródło: opracowanie własne

**Stan stabilny** to początkowy stan modelu, w którym chorzy mogą być poddawani terapii z wykorzystaniem enzalutamidu i BSC bądź komparatora, którym jest samodzielna terapia BSC. Chorzy w tym stanie nie mają jeszcze potwierdzonej progresji choroby.

Do stanu **Progresja choroby 1** przechodzą wszyscy żywi chorzy, u których wystąpiła progresja w momencie przebywania w stanie **Stan stabilny**. W analizie przyjęto, że chorzy w tym stanie poddawani są terapii docetakselem (oraz BSC) – bez względu na to czy we wcześniejszej (przed wystąpieniem progresji) linii terapii byli poddawani terapii ENZ+BSC czy terapii tylko BSC.

W stan **Progresja choroby 2** mogą przechodzić chorzy, u których wystąpiła progresja choroby kiedy przebywali w stanie **Progresja choroby 1**. Chorzy ci mogą otrzymywać octan abirateronu (oraz BSC).

---

W **Stanie paliatywnym** znajdują się chorzy, którzy doświadczyli progresji, w wyniku której zaprzestali stosowania aktywnej terapii.

Stan **Zgon** jest stanem absorbującym modelu, w którym znajdują się wszyscy chorzy u których nastąpił zgon.

Analiza progresji w kilku podstanach uzasadniona jest tym, że nie jest to stan jednolity, w trakcie progresji występują dynamiczne zmiany wpływające na dobór stosowanej aktywnej terapii oraz jakość życia chorych. Z uwagi na wskazania ekspertów klinicznych, którzy w przypadku niektórych technologii medycznych zaliczanych do BSC mówili o możliwości ich stosowania przez dłuższy okres, tj. przez okres 2 lat lub dożywotnio – zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych przyjęto, że niektóre technologie wchodzące w skład BSC mogą być stosowane nawet po progresji, równoległe do kolejnej (kolejnych) linii aktywnej terapii.

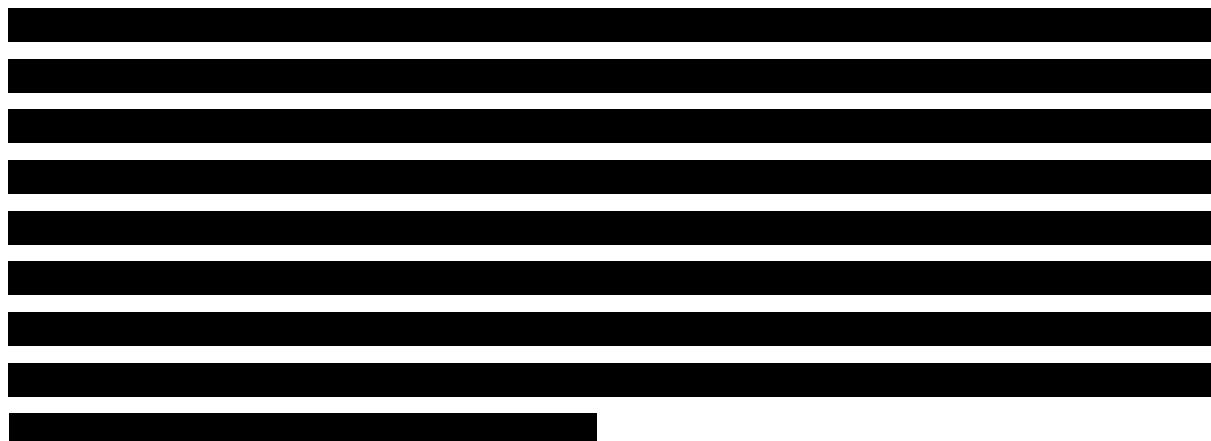
W badaniu *PREVAIL* zaobserwowano, że w praktyce może wystąpić krótki okres w którym chorzy po stwierdzeniu progresji choroby oczekują na rozpoczęcie chemioterapii. W modelu, na podstawie badania *PREVAIL* możliwe jest przyjęcie, że okres ten może trwać 6 tygodni (mediana okresu jaki upływał od zaprzestania terapii z wykorzystaniem ocenianego leku do rozpoczęcia chemioterapii). Stan **Progresji bez leczenia** jest opcjonalny, uwzględniono go jedynie w analizie wrażliwości. Powodem jest fakt, że zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* model powinien być jak najprostszy - krótki okres trwania tego stanu wskazuje na jego małe znaczenie w kontekście pozostałych stanów, niewspółmierne do komplikowania modelu o dodatkowy podstan. Ze względu na brak wiarygodnych danych dla polskiej praktyki klinicznej, uwzględnienie tego stanu w analizie podstawowej wiązałoby się z przyjmowaniem dodatkowych założeń o zbliżonym czasie oczekiwania na rozpoczęcie chemioterapii u chorych z badania *PREVAIL* i u chorych w polskiej praktyce klinicznej – co może nie być zgodne z rzeczywistością. Jako że pierwotna wersja modelu dopuszczała możliwość wystąpienia tego stanu, postanowiono skorzystać z tej możliwości w analizie wrażliwości w celu poddania wyników analizy jak największej walidacji. Podobnie jak w niniejszej analizie, w pierwotnej wersji modelu stan ten nie był uwzględniany w podstawowej analizie ze względu na krótki okres trwania tego stanu oraz fakt, że w opinii brytyjskich ekspertów klinicznych, stan ten ma małe znaczenie dla efektów terapii.

---

W przypadku gdy stan **Progresji bez leczenia** (stan opcjonalny) nie jest uwzględniany w analizie, prawdopodobieństwo przebywania w pozostałych stanach jest większe.

Podsumowujące zestawienie stanów modelu i technologii medycznych stosowanych u chorych przebywających w tych stanach wygląda następująco:

- ⊗ **Stan stabilny** – enzalutamid + BSC / BSC;
- ⊗ Progresja choroby:
  - ⊗ **Progresja bez leczenia** – BSC;
  - ⊗ **Progresja choroby 1** (II linia terapii) – docetaksel + BSC;
  - ⊗ **Progresja choroby 2** (III linia terapii) – octan abirateronu + BSC;
  - ⊗ **Stan paliatywny** – BSC;
- ⊗ **Zgon.**



Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w przypadkach adekwatnych zastosowano korektę połowy cyklu polegającą na uwzględnieniu w obliczeniach wartości danego parametru będącej średnią dla danego cyklu (nie zaś wartością na początku bądź na końcu danego cyklu).

Szczegóły dotyczące poszczególnych elementów modelowania przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

## 7.2. Czas przeżycia całkowitego - OS

Podstawą do prawidłowego działania modelu wykorzystanego w niniejszej analizie, jest modelowanie parametrów OS i PFS chorych poddanych terapii ENZ+BSC bądź terapii BSC. W modelowaniu tych wielkości wykorzystano dane z badania *PREVAIL*.

[Redacted text block]

**Tabela 1.**  
**Liczba zgonów zaobserwowanych w badaniu *PREVAIL***

Punkt odcięcia danych	ENZ+BSC (N = 872)	BSC (N = 845)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

N – początkowa liczba chorych  
Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

W badaniu *PREVAIL*, po zakończeniu podawania badanego leku, chorym mogły być podawane inne leki, co mogło wpłynąć na ich przeżycie. Z tego względu w modelu wykorzystanym w niniejszej analizie zastosowano statystyczne metody, których celem było zniwelowanie efektu „przełączania” chorych na inne terapie. [Redacted]

[Redacted text block]



Tak ocenzone dane posłużyły do określenia krzywych Kaplana-Meiera, w celu ekstrapolacji przewidywanego przeżycia chorych. Rozpatrywano pięć rozkładów: wykładniczy, Weibulla, log-logistyczny; log-normalny i gamma. Jakość dopasowania wspomnianych rozkładów oceniano z wykorzystaniem kryterium informacyjnego Akaike (AIC – ang. *Akaike Information Criterion*) oraz Bayesa (BIC – ang. *Bayesian Information Criterion*). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
**Wyniki oceny jakości dopasowania rozkładów do OS – kryterium Akaike oraz Bayesa**

Rozkład	ENZ+BSC		BSC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

[REDACTED]

---

### 7.3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby – PFS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Do tych danych dobierano rozkłady, których jakość dopasowania sprawdzano z wykorzystaniem kryterium Akaike oraz Bayesa. Wyniki oceny jakości dopasowania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3.**  
**Wyniki oceny jakości dopasowania rozkładów do PFS – kryterium Akaike oraz Bayesa**

Rozkład	ENZ+BSC		BSC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

W przypadku ENZ+BSC najlepszą jakość dopasowania uzyskano dla rozkładu log-logistycznego; w przypadku BSC najlepszą jakość dopasowania uzyskano dla rozkładu log-normalnego. W analizie podstawowej wykonano modelowanie PFS z wykorzystaniem właśnie tych rozkładów.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 7.4. Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia progresji

Prawdopodobieństwo przejścia ze **Stanu stabilnego** do **Stanu progresji 1** określono z wykorzystaniem danych z badania *PREVAIL*. Spośród 481 chorych, początkowo poddanych terapii ENZ+BSC, którzy zakończyli leczenie tym lekiem oraz nie zostali przełączeni na inne terapie, 264 chorych (54,9%) rozpoczęło terapię docetakselem. Analogicznie, dla chorych początkowo leczonych w ramieniu kontrolnym – 410 (67,7%) spośród 606 chorych rozpoczęło terapię docetakselem. Z wykorzystaniem tych obserwacji określono prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia w II linii terapii (w **Stanie progresji 1**).

W **Stanie progresji 1**, chorzy poddawani są terapii docetakselem. W **Stanie progresji 2** chorzy mogą być poddani terapii octanem abirateronu. Prawdopodobieństwo przerwania terapii w tych stanach określono z wykorzystaniem danych o długości terapii (mediany długości terapii) docetakselem [33] i octanem abirateronu [13] w kolejnych liniach leczenia dla rozpatrywanej populacji.

Tabela 4.


Zródło: opracowanie własne na podstawie [13, 33]

W przypadku uwzględnienia stanu **Progresja bez leczenia**, jego długość wynosi 6 tygodni, zgodnie z obserwacjami poczynionymi w trakcie badania *PREVAIL*.

## 7.5. Prawdopodobieństwa przejść między stanami

Prawdopodobieństwo przejścia do stanu **Zgon** (zarówno ze **Stanu stabilnego** jak i ze stanów **Progresja choroby**) określono jako:

$$P = 1 - OS$$

Gdzie: P – omawiane prawdopodobieństwo; OS – prawdopodobieństwo przeżycia

Prawdopodobieństwo przejścia ze **Stanu stabilnego** do stanu **Progresja choroby 1<sup>2</sup>** zostało zdefiniowane jako:

$$P = (OS - PFS) * P2$$

Gdzie: P – omawiane prawdopodobieństwo; OS – prawdopodobieństwo przeżycia; PFS – prawdopodobieństwo pozostania w Stanie stabilnym; P2 – odsetek chorych rozpoczynających II linię terapii

Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu **Progresja choroby 1** do **Progresja choroby 2** zostało zdefiniowane jako:

<sup>2</sup> W razie uwzględnienia stanu Progresja bez leczenia, jest to prawdopodobieństwo wcześniejszego przejścia do tego właśnie stanu. Przejście ze stanu Progresja bez leczenia do Progresja choroby 1 uwzględnia w tym wypadku dodatkową, związaną z upływającym czasem śmiertelność i prawdopodobieństwo rozpoczęcia II linii terapii określone na podstawie trwającego ok. 6 tygodni oczekiwania.

$$P = (P2_{STOP} - OS) * P3$$

Gdzie: P – omawiane prawdopodobieństwo; OS – prawdopodobieństwo przeżycia;  $P2_{STOP}$  – prawdopodobieństwo przerwania II linii terapii; P3 – odsetek chorych rozpoczynających III linię terapii

Żywi chorzy przerywający II lub III linię terapii (lub w ogóle ich nie rozpoczynający) trafiają do **Stanu paliatywnego**. Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu **Progresja choroby 2** do **Stanu paliatywnego** zostało obliczone z różnicy między prawdopodobieństwem przeżycia a prawdopodobieństwem zaprzestania III linii terapii.

## 7.6. Analiza kosztów

W analizie uwzględniono istotne koszty, związane ze zużyciem zasobów będących następstwem zastosowania terapii ENZ+BSC bądź BSC. Uwzględniono, występujące w zależności od obranej perspektywy, różnice w wielkościach kosztów w poszczególnych kategoriach.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego płatnika publicznego i pacjentów, związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednie.

Analiza kosztów związanych z terapią ENZ+BSC (stanowiącą ocenianą technologię) oraz z terapią BSC, stanowiącą aktualną praktykę kliniczną w Polsce wykazała, że jedynymi kosztami różniącymi, mającymi realny wpływ na wartości inkrementalne kosztów są:

- ⊕ koszty terapii aktywnej w pierwszej linii;
- ⊕ koszty najlepszego leczenia wspomagającego (BSC);
- ⊕ koszty monitorowania;
- ⊕ koszty związane kolejnymi liniami leczenia.

Wstępnie rozważano także koszty diagnostyki (rozpoznania choroby), lecz koszty te dla obu porównywanych technologii medycznych są takie same, więc jako koszty nieróżniące nie zostały uwzględnione. Rozważano także uwzględnienie kosztów leczenia działań niepożądanych, lecz w wyniku analizy danych z badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo nie stwierdzono występowania działań niepożądanych w co najmniej trzecim stopniu ciężkości, których częstość dla porównywanych technologii byłaby istotnie

statystycznie różna. Stwierdzono tylko jeden<sup>3</sup> przypadek istotnej statystycznie różnicy w częstości zdarzeń niepożądanych w stopniu co najmniej trzecim – dla nadciśnienia, ale jak wspomniano dotyczył on zdarzenia niepożądanego a nie działania niepożądanego, więc nie ma pewności co do występowania związku z terapiami, którym poddawani byli chorzy.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono szczegóły dotyczące kosztów w poszczególnych kategoriach. Podsumowanie zawierające zestawienie stanów modelu i kosztów mogących wystąpić w poszczególnych stanach przedstawiono w podrozdziale 7.6.5.

### 7.6.1. Koszty terapii aktywnej w I linii leczenia - enzalutamid

[Redacted content]



[Redacted content]

<sup>3</sup> Występowały jeszcze istotne statystycznie różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem – wszystkich ciężkich zdarzeniach niepożądanych bądź zdarzeń niepożądanych we wszystkich stopniach ciężkości  
<sup>4</sup> ang. *risk sharing scheme* – instrument dzielenia ryzyka

## 7.6.2. BSC – najlepsze leczenie wspomagające

W oparciu o opinie ankietowanych ekspertów klinicznych podjęto się próby określenia aktualnej polskiej praktyki klinicznej, w której chorym z rozpatrywanej populacji docelowej proponowane jest obecnie jedynie BSC tj. najlepsze leczenie wspomagające.

W oparciu o odpowiedzi udzielone przez ankietowanych ekspertów klinicznych, na drodze kompromisu starano się określić technologie medyczne wykorzystywane w ramach BSC.

W analizie przyjęto, że w ramach BSC dostępne są następujące technologie medyczne:

[REDACTED]

[REDACTED]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>5</sup> Dla ułatwienia odbioru parametry kosztowe podawane są w przeliczeniu na rok bądź zabieg

[Redacted content]

### 7.6.3. Koszty monitorowania

Monitorowanie stanu zdrowia chorych określono w oparciu o opinie ankietowanych ekspertów klinicznych. Analiza udzielonych przez nich odpowiedzi wskazuje na to, że zestaw badań monitorujących wykonywanych w obecnej praktyce klinicznej i ten, który będzie wykonywany u chorych stosujących enzalutamid będzie podobny, różnice mogą pojawić się jedynie w częstotliwości wykonywania poszczególnych badań.

Badania monitorujące wraz z szacowaną częstotnością ich wykonywania oraz wskazaniem listy do której mogą zostać zakwalifikowane w ramach leczenia ambulatoryjnego (bądź wyceny punktowej) przedstawiono w poniższej tabeli. Wszystkie badania mogą zostać rozliczone zgodnie z *Zarządzeniem Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia* [44].

**Tabela 7.**  
**Badania monitorujące wykonywane w rozpatrywanej populacji w przypadku terapii ENZ+BSC bądź BSC**

Świadczenie	Lista / Kod świadczenia	Roczna liczba badań ENZ	Roczna liczba badań BSC
PSA	W1 lub W2	6,0	6,0
Morfologia	W1	3,6	13,3
TK / USG / RTG	5.03.00.0000095 / W1 / W2	2,0	1,4
Scyntygrafia	5.03.00.0000020	1,6	1,6

PSA - ang. *prostate-specific antigen* – swoisty antygen sterczowy; RTG - rentgenografia; TK - tomografia komputerowa; USG - ultrasonografia;  
Źródło: opracowanie własne na podstawie [44; 15]

W przypadku badania PSA, ustalono, że może ono być wykonane w ramach procedury z listy W1 [antygen swoisty dla stercza (PSA) całkowity] lub W2 [Antygen swoisty dla stercza (PSA) wolny]. W oszacowaniu kosztów przyjęto, że obie procedury będą wykonywane średnio z taką samą częstością tj. średnio ok. trzykrotnie w ciągu roku, w przeliczeniu na pacjenta stosującego ENZ+BSC bądź BSC. W przypadku morfologii przyjęto, że może zostać ona wykonana w ramach procedury z listy W1 „morfologia krwi 8-parametrowa” z częstością ok. 3,6 badań rocznie - u chorych leczonych ENZ+BSC; z częstością ok.13,3 badań rocznie – u chorych leczonych BSC. W przypadku badań TK / USG / RTG przyjęto, że wszystkie wykonywane są z taką samą częstością wynoszącą ok. 2 badań rocznie w przypadku chorych leczonych ENZ+BSC i ok. 1,4 badań rocznie w przypadku chorych leczonych BSC. Przyjęto, że badania te nie są wykonywane alternatywnie. Przyjęto że TK może zostać wykonana w ramach świadczenia „TK: badanie innej okolicy anatomicznej ze środkiem kontrastowym”, którego koszt to 360 PLN (40 pkt x 9 PLN); USG w ramach listy W1; RTG w ramach listy W2. Przyjęto, że scyntygrafia może zostać wykonana w ramach świadczenia „scyntygrafia całego ciała (układ kostny)”, którego koszt to 378 PLN (42 pkt x 9 PLN).

Kolejnym krokiem w celu wykonania szacunku kosztu badań monitorujących było zgrupowanie badań innych niż tomografia komputerowa i scyntygrafia w taki sposób, aby utworzyć grupy świadczeń specjalistycznych W11, W12 i W13. Świadczenie specjalistyczne 3-go typu W13 wymaga wskazania co najmniej 2 procedur z listy W2; świadczenie specjalistyczne 2-go typu W12 wymaga wskazania co najmniej 3 procedur z listy W1 lub jednej z listy W2; świadczenie specjalistyczne 1-go typu W11 – zgodnie z definicją

świadczenia. Starano się zgrupować świadczenia tak, aby w kolejności utworzyć W13, W12, W11. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
**Krotność świadczeń specjalistycznych w roku, związanych z monitorowaniem chorych poddanych terapii ENZ+BSC bądź terapii BSC**

Technologia	Krotność świadczeń specjalistycznych w roku			
	W13 (2xW2)	W12 (3xW1)	W12 (1xW2)	W11 (1xW1)
ENZ+BSC	1,97	1,97	1,03	2,67
BSC	1,43	1,43	1,57	13,47

Źródło: opracowanie własne

Uwzględnienie kosztu i krotności wyżej wskazanych świadczeń specjalistycznych W13, W12 i W11 oraz kosztu i częstości tomografii komputerowej i scyntygrafii określono całkowite koszty monitorowania w przeliczeniu na rok, dla chorych poddanych terapii ENZ+BSC oraz dla chorych poddanych terapii BSC. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Koszt monitorowania w przeliczeniu na rok**

Technologia	Wariant		
	Prawdopodobny	Minimalny	Maksymalny
ENZ+BSC	1 815,90	1 638,90	1 998,90
BSC	1 901,70	1 772,70	2 060,70

Źródło: opracowanie własne

W powyższej tabeli oprócz wariantu prawdopodobnego kosztów monitorowania (określonego w wyżej przy wyżej opisanych założeniach) określono także minimalną i maksymalną wartość kosztów monitorowania. W przypadku wariantu minimalnego, zamiast świadczenia „TK: badanie innej okolicy anatomicznej ze środkiem kontrastowym uwzględniono tańsze badanie bez środka kontrastowego „TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez środka kontrastowego”, którego koszt to 270 PLN (30 pkt x PLN). W przypadku wariantu maksymalnego uwzględniono koszt badania bez i z kontrastem „TK: innej okolicy anatomicznej 1) bez i ze środkiem kontrastowym” – koszt wynoszący 405 PLN (45 pkt x 9 PLN). W wariantcie maksymalnym uwzględniono także, że zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych badanie PSA może być wykonywane nawet 8 razy w ciągu roku (zamiast 6 razy w roku, jak przyjęto w wariantcie podstawowym) – co przekłada się na udzielenie średnio jednego dodatkowego świadczenia W11 i W12.

#### 7.6.4. Koszty związane z kolejnymi liniami leczenia

Wystąpienie progresji choroby w trakcie pierwszej linii leczenia (terapia ENZ+BSC bądź samym BSC) może kwalifikować chorych do chemioterapii, w której podawany jest docetaksel. **Terapia docetakselem stanowi drugą linię leczenia.** Chorym z rozpatrywanej populacji po wystąpieniu u nich progresji docetaksel podawany jest w dawce 75 mg / m<sup>2</sup> p.c. (75 mg na każdy metr kwadratowy powierzchni ciała). Na podstawie publikacji *Sacco 2010* [30] przyjęto, że powierzchnia ciała mężczyzny wynosi ok. 1,91 m<sup>2</sup>. Oznacza to, że przeciętnie jednorazowo podaje się docetaksel w dawce 143,25 mg. W ramach *Wykazu refundowanych leków* finansowanych jest wiele produktów leczniczych zawierających docetaksel, dostępnych w fiolkach zawierających 20 mg, 80 mg, 120 mg, 140 mg, 160 mg lub 180 mg substancji czynnej. Dla każdego produktu leczniczego określono koszt jaki wiązałby się z wykorzystaniem go w terapii chorych. Przykładowo dla produktu leczniczego zawierającego 20 mg substancji czynnej w opakowaniu przyjmowano, że wykorzystanie go w terapii wiązałoby się z kosztem 8 opakowań – tyle opakowań należałoby zużyć, aby dostarczyć 143,25 mg substancji czynnej. Przyjęto, że niewykorzystana resztką zawartości opakowania ulega utylizacji. Na podstawie *Komunikatu NFZ o wielkości refundacji w okresie styczeń-wrzesień 2014 r.* [22] określono udział poszczególnych preparatów w refundacji liczonej względem ilości zrefundowanej substancji czynnej, po czym obliczono średnią ważoną kosztu opakowań poszczególnych produktów leczniczych pozwalających na podanie 143,25 mg substancji czynnej – wagą były udziały w zrefundowanej ilości substancji czynnej dla poszczególnych preparatów. W ten sposób określono, że średni koszt dawki docetakselu wynosi 1 426,32 PLN (jest to koszt docetakselu podawanego jednorazowo w trakcie 21-dniowego cyklu). W analizie wrażliwości sprawdzono również, jak na wyniki wpłynęłoby wykorzystanie najtańszego i najdroższego produktu leczniczego zawierającego docetaksel.

Należy również pamiętać, że docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. Z tego względu w analizie uwzględniono koszty hospitalizacji, których wysokość oszacowano na oszacowane na 468 PLN – zgodnie z *Zarządzeniem Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia* (z późniejszymi zmianami) [41], hospitalizacji onkologicznej w trybie jednodniowym przypisuje się 9 pkt, o wartości punktu wynoszącej 52 PLN [15].

Zgodnie z zapisami *Charakterystyk Produktów Leczniczych* [7] zawierających docetaksel terapia docetakselem wymaga premedykacji w postaci prednizonu przyjmowanego dwa razy dziennie w dawkach po 5 mg. W analizie posługiwano się średnim kosztem prednizonu w przeliczeniu na jeden dzień, przy czym średnią ważoną obliczono uwzględniając koszt w przeliczeniu na miligram dla wszystkich refundowanych produktów leczniczych zawierających prednizon oraz wagi w postaci udziału tych leków w wielkości refundacji liczonej względem ilości substancji czynnej. W analizie wrażliwości koszt prednizonu określono w oparciu o koszt najtańszego bądź najdroższego leku zawierającego tę substancję czynną.

Zgodnie z Wytycznymi NICE [19] przyjęto, że leczenie docetakselem może trwać maksymalnie 10 cykli<sup>6</sup> 21-dniowych.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wartości kosztów związanych z kolejną linią leczenia z wykorzystaniem docetakselu. Koszt docetakselu i jego podania jest taki sam w obu rozpatrywanych w analizie perspektywach, koszt prednizonu różni się w zależności od perspektywy – co zaznaczono.

**Tabela 10.**

**Koszty związane z II linią leczenia z wykorzystaniem docetakselu, w przeliczeniu na 21-dniowy cykl [PLN]**

Docetaksel	Prednizon (p. płatnika publicznego / p. wspólna)	Podanie docetakselu
1 426,32	12,44 / 18,36	468

Źródło: opracowanie własne

W trakcie stanowiącej II linię leczenia terapii docetakselem, może wystąpić progresja choroby, kwalifikująca ich do rozpoczęcia **III linii leczenia przy wykorzystaniu octanu abirateronu**. Octan abirateronu dostępny jest w Polsce w postaci leku Zytiga®, wykorzystywanego w *Programie lekowym - Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)*. Zgodnie z aktualnym *Wykazem leków refundowanych*, cena hurtowa tego leku wynosi 15 377,04 PLN. Jednakże z danych udostępnionych przez NFZ analitykom AOTMiT [1] wynika, że koszt tego leku jest w rzeczywistości niższy i wynosi 7 591,46 PLN - taką też wartość kosztu opakowania leku Zytiga® przyjęto w analizie

<sup>6</sup> Nie należy mylić z cyklami występującymi w modelu wykorzystanym w analizie ekonomicznej, w którym cykle miały długość 7-dni

podstawowej. W analizie wrażliwości, oprócz wspomnianego wcześniej kosztu z aktualnego Wykazu leków refundowanych wykorzystano także wartość kosztu leku Zytiga® określoną na podstawie Komunikat NFZ o wielkości refundacji w okresie styczeń-wrzesień 2014 r. Wartości te wykorzystano odpowiednio w wariacie maksymalnym i minimalnym analizy wrażliwości. Jak wspomniano, lek Zytiga® stosowany jest w ramach programu lekowego – koszt diagnostyki z nim związanej to 2 652 PLN (51 pkt po 52 PLN). Ponadto, wraz z podawaniem octanu abirateronu, konieczne jest stosowanie prednizonu, którego koszt stosowania w przeliczeniu na rok wynosi w zależności od perspektywy: 216,22 PLN w perspektywie płatnika publicznego; 319,13 PLN w perspektywie wspólnej. Koszty te określono z uwzględnieniem udziałów leków zawierających prednizon, jako średnią ważoną kosztów. W analizie wrażliwości sprawdzono również, jaki wpływ na koszty miałyby stosowanie najtańszego bądź najdroższego leku zawierającego prednizon. Podsumowanie kosztów związanych ze stosowaniem octanu abirateronu w III linii leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 11.**

**Koszty związane z III linią leczenia z wykorzystaniem octanu abirateronu [PLN]**

Octan abirateronu (koszt opakowania Zytiga®)	Prednizon (koszt roczny) (p. płatnika publicznego / p. wspólna)	Diagnostyka w programie lekowym
7 591,46	216,22 / 319,13	2 652

Źródło: opracowanie własne

### 7.6.5. Koszty związane z poszczególnymi stanami

Niniejszy rozdział zawiera podsumowujące zestawienie przedstawionych wcześniej stanów modelu z mogącymi wystąpić w tych stanach kosztami w poszczególnych kategoriach. Zestawienie w podziale dla terapii ENZ+BSC oraz terapii opartej na BSC przedstawiono w poniższych tabelach.





## 7.7. Jakość życia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

7 [Redacted footnote text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 7.8. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych [1].

[REDACTED]

---

## 7.9. Założenia i dane wejściowe

Model oparto o najlepsze dostępne dane oraz poczynione racjonalne założenia. Wartości parametrów modelu oraz ich zakres zmienności wykorzystany w analizie wrażliwości, wraz ze źródłem przedstawiono poniżej.









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

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych. W analizie wrażliwości rozpatrzono także warianty, w których przyjęto dyskontowanie 5% dla efektów i 5% dla kosztów; 0% dla efektów i 0% dla kosztów; 0% dla efektów i 5% dla kosztów. Działanie to jest zgodne z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Powierzchnię ciała człowieka określono w oparciu o badanie *Sacco 2010* [30], z którego wynikało, że średnia powierzchnia ciała mężczyzny wynosi 1,91 m<sup>2</sup>. W wariacie minimalnym przyjęto wartość powierzchni ciała wynoszącą 1,4 m<sup>2</sup> (w przybliżeniu odpowiadającą mężczyźnie o wysokości 150 cm i wadze 45 kg), a w wariacie maksymalnym 2,7 m<sup>2</sup> (odpowiadającą mężczyźnie o wzroście 210 cm i wadze 130 kg) [18]. Wartości te były konieczne przy ustalaniu dawki docetakselu w kolejnej linii terapii wynoszącej 75 mg/m<sup>2</sup> p.c.

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

<sup>9</sup> Dla leków z poziomem odpłatności bezpłatny i zerową wysokością dopłaty świadczeniobiorcy  
<sup>10</sup> Dla leku Effentora® (100 µg x 4 szt.), zawierającego 400 µg substancji czynnej, przy DDD wynoszącym 600 µg i cenie detalicznej 121,61 PLN (dopłata świadczeniobiorcy 3,20 PLN)

Monitorowanie stanu zdrowia chorych – częstość i typ wykonywanych badań określono w oparciu o opinie ekspertów klinicznych. Szczegóły dotyczące sposobu ustalania kosztu monitorowania w przeliczeniu na rok przedstawiono w rozdziale 7.6.3. W analizie przyjęto, że monitorowanie wykonywane jest dożywotnio. W ramach monitorowania nie uwzględniano diagnostyki, gdyż uznano, że jest to koszt nieróżniący i taki sam zarówno dla chorych, którzy rozpoczną leczenie enzalutamidem, jak i dla chorych, którzy będą poddani wyłącznie terapii BSC.

Koszty związane z leczeniem chorych w kolejnych liniach terapii zostały szczegółowo omówione w rozdziale 7.6.4.

W analizie wrażliwości sprawdzono wpływ jaki na wyniki miałyby rozpoczynanie II linii terapii, z wykorzystaniem docetakselu z opóźnieniem w stosunku do zaprzestania terapii I linii. Zgodnie z obserwacjami poczynionymi w ramach badania *PREVAIL*, okres ten może wynosić 6 tygodni. Scenariusz ten realizowany jest przez dodanie do modelu stanu **Progresja bez leczenia**. W analizie podstawowej uznano jednak, że rozpatrywanie tego stanu nie jest konieczne co uargumentowano w rozdziale 7.1.

Wykorzystany w analizie ekonomicznej model pozwala na wykorzystanie wyników modelowania OS i PFS dla ENZ+BSC i BSC uzyskanych różnymi metodami w oparciu o dane z badania *PREVAIL*. Modelowanie OS i PFS zostało wykonane w ramach prac nad pierwotną wersją modelu przez firmę QUINTILES. W analizie podstawowej uwzględniono te warianty modelowania OS i PFS, które opierały się o najpełniejsze dane a przy tym jakość dopasowania modelowanych wartości do danych z badania była największa (szczegóły w rozdziałach 7.2 i 7.3.). W analizie podstawowej OS chorych leczonych ENZ+BSC oraz dla chorych leczonych BSC modelowano z wykorzystaniem rozkładu Weibulla i metody IPWC, cenzurującej wyniki dla chorych przełączających terapię. W analizie wrażliwości

rozpatrywano możliwość modelowania z wykorzystaniem rozkładu gamma (o dobrej jakości dopasowania wg kryteriów informacyjnych AIC i BIC) i metody IPWC oraz modelowania z wykorzystaniem rozkładów Weibulla i gamma oraz metody dwu-stopniowej [21] – zdecydowano się rozpatrzyć jaki wpływ na dwa najlepsze rozkłady według kryteriów informacyjnych AIC i BIC będzie miało wykorzystanie alternatywnej metody niwelującej efekt zmian terapii. Ostatecznie, spośród czterech sposobów modelowania OS dla ENZ+BSC i BSC w analizie wrażliwości w wariantach minimalnym i maksymalnym przedstawiono te sposoby modelowania OS, które pozwalały na uzyskanie skrajnych wartości ICUR. Dla ENZ+BSC jest to IPCW Weibull (minimum), 2-stage Weibull (maksimum); dla BSC jest to 2 stage Weibull (minimum); IPCW Gamma (maksimum).

W przypadku PFS, określanego na podstawie czasu do zaprzestania leczenia I linii, w analizie podstawowej modelowanie wykonano z wykorzystaniem rozkładu log-logistycznego (ENZ+BSC) i rozkładu log-normalnego (BSC). W ramach analizy wrażliwości rozważano rozkłady log-logistyczny, log-normalny, Weibulla oraz gamma. Skrajne wartości współczynnika ICUR uzyskano w przypadku ENZ+BSC dla rozkładu Weibulla (minimum) i rozkładu log-normalnego (maksimum), w przypadku BSC dla rozkładu gamma (minimum) i rozkładu log-logistycznego (maksimum).

## 7.10. Walidacja modelu

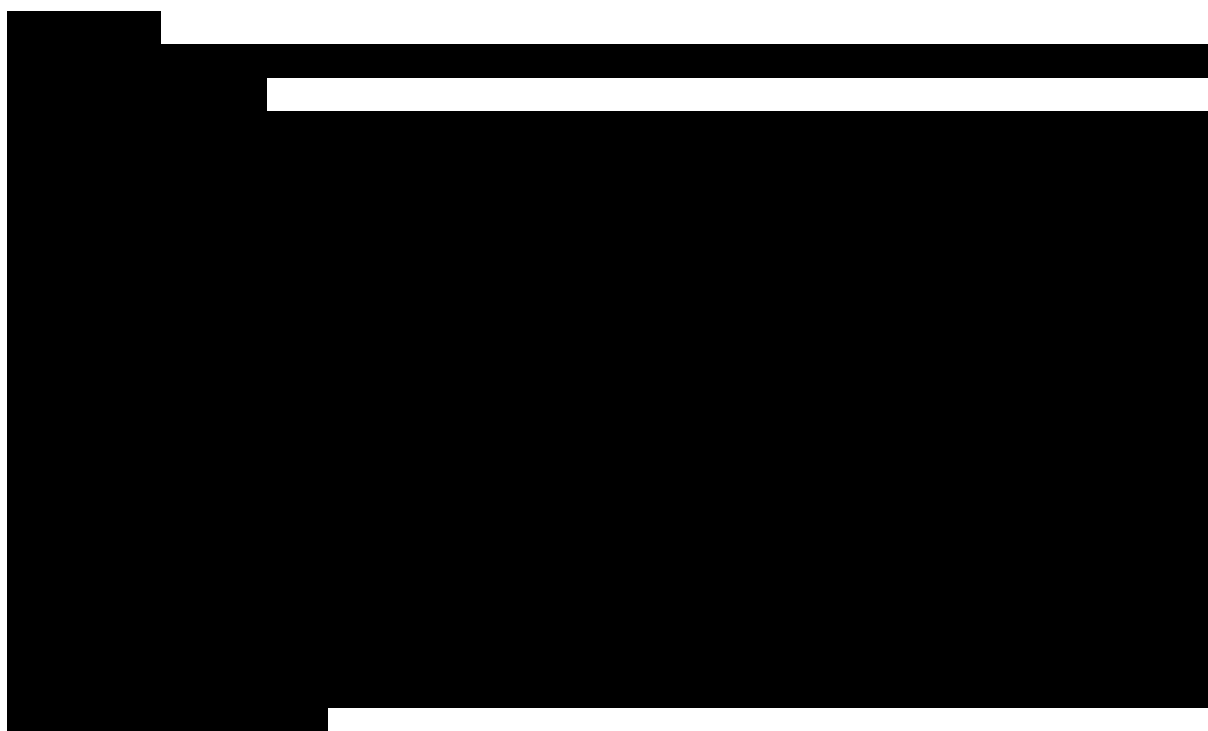
W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników przeglądu odniesiono się w rozdziale poświęconym dyskusji (rozdział 13).

## **8. Wyniki analizy**

### **8.1. Efekty porównywanych terapii**

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki modelowania w postaci wykresów przedstawiających prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych stanów w czasie u chorych z rozpatrywanej populacji, w zależności od terapii, której zostali poddani.





Warto zwrócić uwagę na przedstawione w poniższej tabeli, różnice w modelowanych wartościach OS i PFS, wyraźnie wskazujących na wyższą skuteczność terapii ENZ+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]



## 8.2. Analiza kosztów konsekwencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki modelowania w postaci zestawienia kosztów i konsekwencji.

Za konsekwencje przyjęto efekt zdrowotny w postaci łącznej liczby lat życia od momentu rozpoczęcia terapii do zgonu, skorygowanej o jakość życia chorego w tym okresie. Za koszty przyjęto całkowite koszty, ponoszone w następstwie stosowanych terapii.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

Analizę zakresu zmienności wartości wyników przeprowadzonej analizy przeprowadzono dla przedstawionej w rozdziale 9. analizy wrażliwości (w której pod uwagę brano zmiany wynikające z obrania skrajnych wartości przez jeden z parametrów modelu).



### 8.3. Analiza kosztów-użyteczności

Ostatecznym etapem analizy oceny opłacalności stosowania ENZ+BSC względem BSC było wykonanie analizy kosztów-użyteczności.

Efektom analizy kosztów-użyteczności jest współczynnik ICUR, będący ilorazem inkrementalnych kosztów poniesionych w związku z zastosowaniem u chorych danej terapii, a inkrementalnymi efektami zdrowotnymi w postaci liczby lat życia chorego (liczonej od momentu rozpoczęcia terapii dożywotnio) skorygowanej o jakość życia w tym okresie, generowanym przez interwencję ocenianą lub komparator. Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

[Redacted table content]


[Redacted table content]


Analizę zakresu zmienności wartości wyników przeprowadzonej analizy przeprowadzono dla przedstawionej w rozdziale 9. analizie wrażliwości (w której pod uwagę brano zmiany wynikające z obrania skrajnych wartości przez jeden z parametrów modelu).

### 9. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością, a mogą mieć duży wpływ na wyniki analizy. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która badała wpływ przyjęcia przez te parametry wartości skrajnych na wyniki końcowe – określając

---

przedział ich wartości. Wykorzystane w modelu parametry oraz uzasadnienie zakresu ich zmienności przedstawiono w rozdziale 7.9.

Analizie wrażliwości poddano wyniki analizy kosztów-konsekwencji oraz kosztów-użyteczności, czyli wartości inkrementalnych kosztów i inkrementalnych efektów zdrowotnych oraz współczynnika ICUR.

Wyniki przedstawiono w podziale na perspektywy: płatnika publicznego oraz wspólną. Przedstawione w poniższych tabelach wartości kosztów i efektów terapii mają charakter inkrementalny.

---



























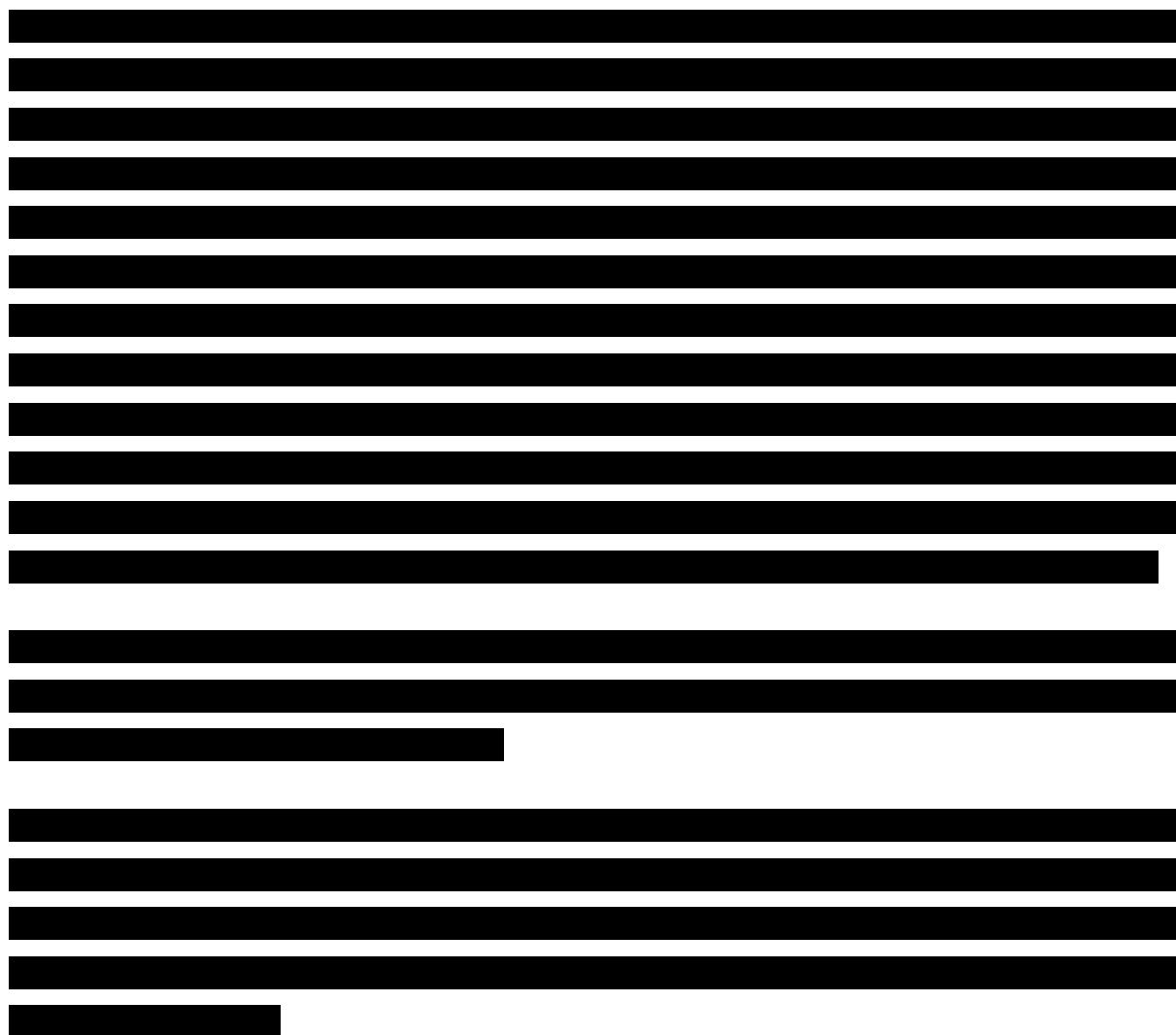








W przypadku większości parametrów zmiana ich wartości w zakresie uznanym za realny nie zmienia wyników o więcej niż 10%.



## 10. 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* [29] 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* [38]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progami 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* [36]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012* [26] PKB per capita wyniosło w Polsce 39 859 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **119 577 PLN**.

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















## 11. Ograniczenia i założenia

Model wykorzystuje dane z badania *PREVAIL*, w którym w jednym ramieniu chorych poddawano terapii enzalutamidem, a w drugim ramieniu placebo. W obu ramionach chorzy mogli stosować technologie zaliczane do BSC. W związku z powyższym zarówno badanie *PREVAIL* jak i niniejsza analiza dotyczą porównania ocenianej technologii jaką stanowi enzalutamid+BSC i komparatora, którym jest BSC.

W polskiej praktyce klinicznej, technologie zaliczane do BSC różnią się od technologii, które mogli stosować chorzy z badania *PREVAIL*. Przyjęto, że fakt różnic w technologiach dostępnych w ramach BSC nie wpływa istotnie na efekty zdrowotne terapii, która jest tylko terapią wspomagającą.

Przyjęto, że charakterystyka populacji z badania *PREVAIL* dobrze oddaje charakterystykę chorych w Polsce.

[REDACTED]

[REDACTED] Autorzy pierwotnej wersji modelu uwzględnili wszelkie zebrane dane, w niektórych przypadkach wykorzystując również dane bardziej szczegółowe niż przedstawione w dotychczasowych publikacjach wykonując analizę *data on file*.

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uznano, że dla rozpatrywanego problemu zdrowotnego najwłaściwsze będzie ustalenie, że długość cyklu wyniesie jeden tydzień (przyjęto, że tydzień ma długość 1/52 roku). Pozwala to na dostatecznie szczegółowe modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych porównywanych terapii.

Założono, że enzalutamid w postaci leku Xtandi® będzie dostępny w ramach nowego *Programu lekowego*. Założono, że dla Xtandi® zostanie utworzona osobna grupa limitowa, w której Xtandi® będzie wyznaczać podstawę limitu (jako jedyny lek w grupie limitowej). Xtandi® nie może zostać włączony do którejś z istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej zawierającej leki refundowane w rozpatrywanym wskazaniu, wykazujących podobną skuteczność i bezpieczeństwo (nawet z dopuszczeniem produktów leczniczych zawierających inne niż enzalutamid substancje czynne). Z tego względu lek Xtandi® nie może zostać włączony do jednej z istniejących grup limitowych na mocy art. 15 *Ustawy o refundacji*

Przyjęto, że rok ma 365 dni.

---

## 12. Podsumowanie i wnioski końcowe

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce terapii enzalutamidem (Xtandi®) + BSC w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

Wyższe koszty terapii z zastosowaniem enzalutamidu nie są zaskoczeniem, gdyż obecnie chorym z rozpatrywanej populacji nie proponowano żadnej formy aktywnej terapii (jedynie BSC). Umożliwienie leczenia enzalutamidem będzie stanowiło wprowadzenie nowego standardu w leczeniu rozpatrywanej populacji, prowadząc do wyższych efektów zdrowotnych – dłuższego przeżycia bez progresji oraz dłuższego przeżycia całkowitego. Z tego względu

należy uznać, że finansowanie terapii enzalutamidem w ramach *Programu lekowego* jest **zasadne**.

### **13. Dyskusja**

W przypadku większości parametrów modelu, rozpatrywane w analizie wrażliwości zmiany ich wartości w zakresie uznanym za możliwy do zaistnienia nie zmieniają wyników o więcej niż 10%.

[Redacted content]

[Redacted text block]

W związku z powyższym wyniki niniejszej analizy należy uznać za wiarygodne.

<sup>11</sup> Przyjęto kurs USD/PLN = 3,4287 tj. kurs średni w grudniu 2014 [24]

## 14. Załączniki

### 14.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

W przeglądzie tym, zwracano szczególną uwagę na jakość życia mierzoną za pomocą EQ-5D lub metody TTO<sup>12</sup>.

#### 14.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

##### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli mężczyźni chorzy na raka gruczołu krokowego;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

##### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊖ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊖ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, publikacje, w których były niewystarczające dane do wykonania obliczeń w modelu.

---

<sup>12</sup> ang. *time trade-off* – metoda handlowania czasem

### 14.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych zastosowano strategię wyszukiwania. Strategię wykorzystaną do przeszukania bazy Pubmed przedstawiono w poniższej tabeli.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych z rozpatrywanej populacji w zależności od stanu w którym się znajdują, określonego na podstawie danych z badań przedstawionych w *Analizie klinicznej*.

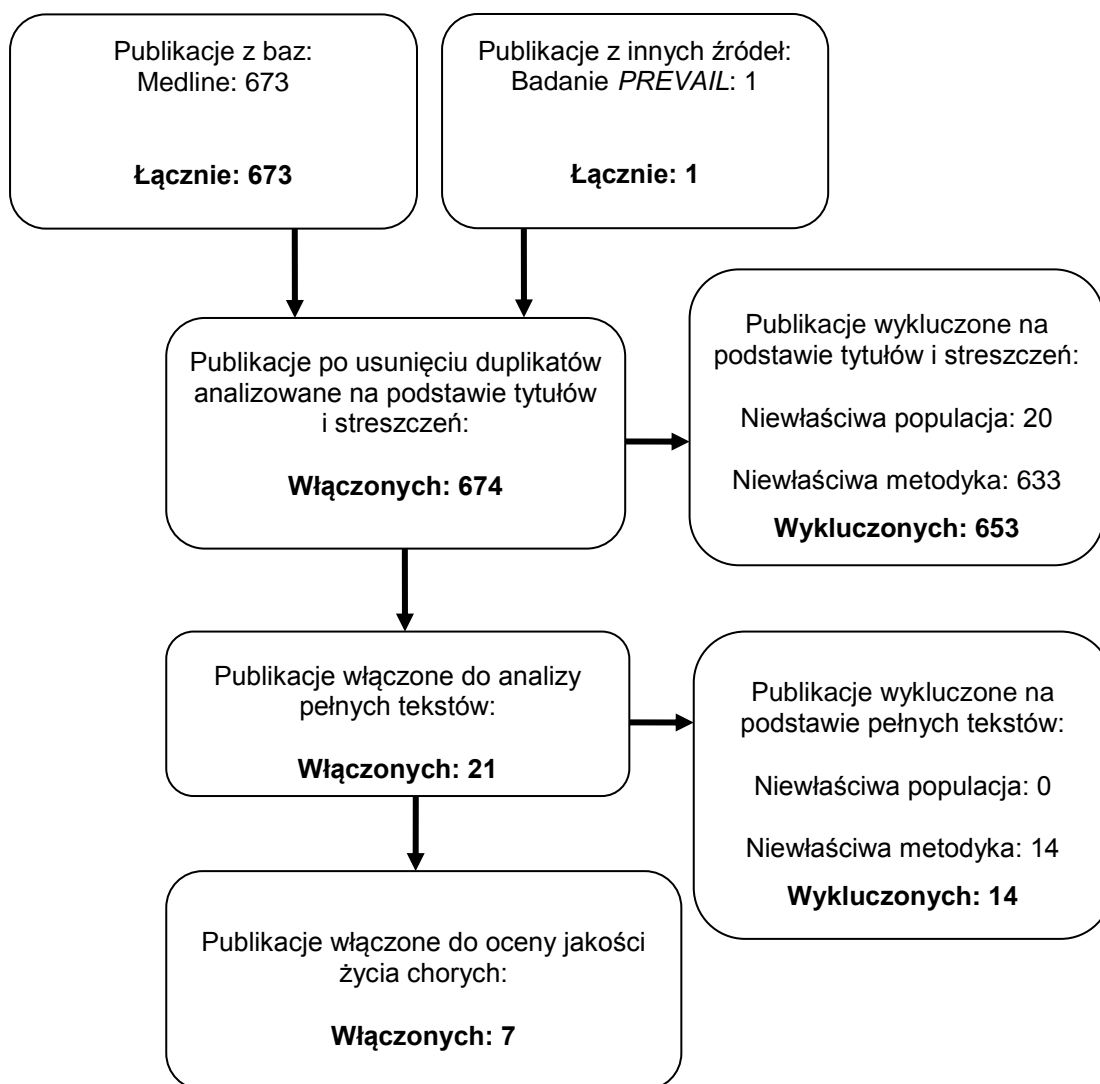
### 14.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline 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.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.



**Rysunek 4.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [28]

**14.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy**







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

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia 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.

### 14.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli mężczyźni chorzy na raka gruczołu krokowego;
- ⊕ **interwencja:** enzalutamid;
- ⊕ **komparatory:** najlepsze leczenie wspomagające (BSC);
- ⊕ **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.

### 14.2.2. Strategia wyszukiwania

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

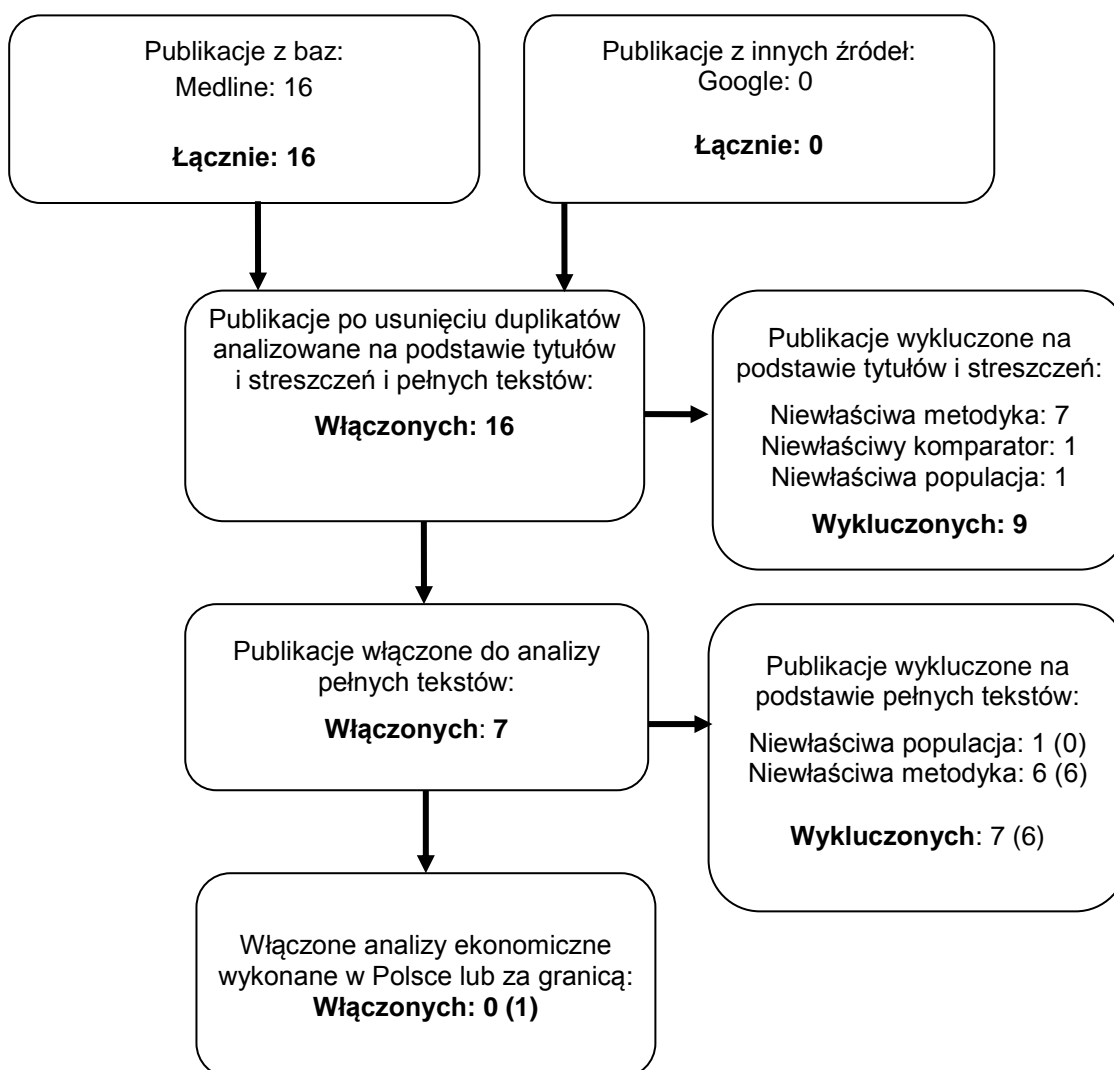
### 14.2.3. Selekcja badań

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 14.2.1.

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

Rysunek 5.

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



Wartości w nawiasach oznaczają wyniki powtórnego przeglądu dla szerszej populacji (po chemioterapii)  
Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [28]

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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 16 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 16 publikacji;
- ⊗ w zasobach Internetu nie odnaleziono innych interesujących publikacji.

W wyniku przeprowadzonej selekcji abstraktów i pełnych tekstów nie odnaleziono publikacji przedstawiającej wyniki innej analizy ekonomicznej porównującej enzalutamid(+BSC) z BSC (placebo) w populacji chorych przed chemioterapią. W związku z powyższym zdecydowano się przedstawić wyniki analizy ekonomicznej wykonanej dla populacji chorych po chemioterapii – w celu spełnienia wymagań formalnych przeprowadzono powtórny selekcję z poszerzonym kryterium dotyczącym populacji. Włączoną publikacją jest *Wilson 2014* [39]

#### **14.2.5. Metodyka i wyniki włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Celem publikacji *Wilson 2013* było przedstawienie efektywności kosztowej ENZ vs. placebo<sup>13</sup> i ABI vs. placebo w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego<sup>14</sup>. Autorzy dokonali analizy na podstawie zbudowanego drzewa decyzyjnego, za dane przyjmując te pochodzące z badań *AFFIRM* i *CUA-AA-301*. 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. W przypadku porównania enzalutamidu 154,3 tys. USD/QALY.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki analizy ekonomicznej z odnalezionej publikacji przedstawiono w kontekście wyników niniejszej analizy w rozdziale poświęconym dyskusji.

<sup>13</sup> Jako placebo w badaniu uwzględniono przyjmowanie wyłącznie prednizonu.

<sup>14</sup> Oryginalnie w artykule autorzy posługują się terminem mCRPC (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*), co zostało przetłumaczone jako oporny na kastrację rak gruczołu krokowego.

## 15. Spis tabel

Tabela 1. Liczba zgonów zaobserwowanych w badaniu <i>PREVAIL</i> .....	23
Tabela 2. Wyniki oceny jakości dopasowania rozkładów do OS – kryterium Akaike oraz Bayesa.....	24
Tabela 3. Wyniki oceny jakości dopasowania rozkładów do PFS – kryterium Akaike oraz Bayesa.....	26
Tabela 4. Prawdopodobieństwo przerywania terapii w <i>Stanie progresji 1</i> i <i>Stanie progresji 2</i> .....	27
Tabela 5. Charakterystyka kosztowa produktu leczniczego Xtandi® (40 mg x 112 kaps.) [PLN].....	29
Tabela 6. Podstawowe informacje o technologiach stosowanych w ramach BSC .....	31
Tabela 7. Badania monitorujące wykonywane w rozpatrywanej populacji w przypadku terapii ENZ+BSC bądź BSC.....	35
Tabela 8. Krotność świadczeń specjalistycznych w roku, związanych z monitorowaniem chorych poddanych terapii ENZ+BSC bądź terapii BSC .....	36
Tabela 9. Koszt monitorowania w przeliczeniu na rok.....	36
Tabela 10. Koszty związane z II linią leczenia z wykorzystaniem docetakselu, w przeliczeniu na 21-dniowy cykl [PLN].....	38
Tabela 11. Koszty związane z III linią leczenia z wykorzystaniem octanu abirateronu [PLN].....	39
Tabela 12. Zestawienie stanów modelu z kosztami mogącymi w nich występować – dla terapii ENZ+BSC .....	40
Tabela 13. Zestawienie stanów modelu z występującymi w nich kosztami – dla terapii BSC .....	40



---

Tabela 14. Wartości najważniejszych parametrów modelu – perspektywa płatnika publicznego.....	45
Tabela 15. Wartości najważniejszych parametrów modelu – perspektywa wspólna .....	46
Tabela 16. Wyniki modelowania dotyczące OS i PFS dla porównywanych technologii medycznych.....	54
Tabela 17. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania ENZ+BSC z BSC, w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem / bez uwzględnienia RSS .....	55
Tabela 18. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania ENZ+BSC z BSC, w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem / bez uwzględnienia RSS .....	55
Tabela 19. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania ENZ+BSC z BSC, w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem / bez uwzględnienia RSS .....	56
Tabela 20. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania ENZ+BSC z BSC, w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem / bez uwzględnienia RSS .....	56
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+BSC z BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – z uwzględnieniem RSS, w perspektywie płatnika publicznego .....	58
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+BSC z BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – z uwzględnieniem RSS, w perspektywie wspólnej.....	61
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+BSC z BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – bez uwzględnienia RSS, w perspektywie płatnika publicznego .....	65
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+BSC z BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – bez uwzględnienia RSS, w perspektywie wspólnej .....	69

---

---

Tabela 25. Progowa cena zbytu netto Xtandi® (40 mg x 112 kaps.) – z uwzględnieniem bądź bez uwzględnienia RSS [PLN].....	74
Tabela 26. Wyniki analizy progowej dla przypadków rozpatrywanych w analizie wrażliwości - w perspektywie płatnika publicznego .....	75
Tabela 27. Wyniki analizy progowej dla przypadków rozpatrywanych w analizie wrażliwości - w perspektywie wspólnej.....	78
Tabela 28. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych .....	87
Tabela 29. Stany chorych i wartości przypisanej im jakości życia, określone na podstawie odnalezionych publikacji .....	89
Tabela 30. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień dla poszczególnych zapytań – użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	92

---

---

## 16. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat stanów w modelu wykorzystanym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ENZ+BSC względem BSC.....	20
Rysunek 2. Prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych stanów u chorych stosujących terapię ENZ+BSC.....	53
Rysunek 3. Prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych stanów u chorych stosujących terapię BSC.....	54
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	88
Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	93

---

## 17. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61)”*. Analiza weryfikacyjna, [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/222/AWA/222\\_14\\_OT\\_4351\\_29\\_XTANDI\\_%5Benzalutamid%5D\\_2014.11.13\\_AWA.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/222/AWA/222_14_OT_4351_29_XTANDI_%5Benzalutamid%5D_2014.11.13_AWA.pdf)
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *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*
3. Armstrong A., Tombal B., Sternberg C. i in., *Primary, secondary, and quality-of-life endpoint results from PREVAIL, a phase 3 study of enzalutamide in men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC)*, ASCO Annual Meeting 2014, 1-2
4. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. i in., *Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy*, The New England Journal of Medicine 2014, 1-10
5. Beer T.M., Armstrong A.J., Sternberg C.N. i in., *Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic prostate cancer (mCRPC): Results of phase III PREVAIL study*, Journal of Clinical Oncology 2014, Vol 32 (supp. 4):1-2
6. Booth N., Rissanen P., Tammela T.L. i in., *Health-related quality of life in the Finnish trial of screening for prostate cancer*, Eur Urol. 2014 Jan;65(1):39-47
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Camitotic®
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi® (wersja z dnia 2014.11.28)
9. Dane dostarczone przez Zamawiającego
10. ██████████ *Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana - analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna*
11. Evans C., Higano C., Keane T. i in., *Late-breaking abstract: the PREVAIL study: Primary and non-visceral / visceral disease subgroup results for enzalutamide-treated*

- 
- men with metastatic prostate cancer (MPC) that had progressed on ADT*, The Journal of Urology 2014, Vol. 191(Supp.4S):223-4
12. Färkkilä N., Torvinen S., Risto P. Roine i in., *Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease*, Qual Life Res (2014) 23:1387–1394
  13. 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*, Lancet Oncol. 2012 Oct;13(10):983-92
  14. GUS, *Trwanie życia w 2013 r.*, [http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/8/1/lud\\_trwanie\\_zycia\\_2013.pdf](http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/8/1/lud_trwanie_zycia_2013.pdf) (data dostępu 2014.12.01)
  15. *Informator o umowach NFZ:* <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=2&dzialnr=1&artnr=1483> (data dostępu: 2015.01.02)
  16. ██████████ *Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana – analiza wpływu na system ochrony zdrowia*
  17. Martin A.J., Lord S.J., Verry H.E. i in., *Risk assessment to guide prostate cancer screening decisions: a cost-effectiveness analysis*, Med J Aust. 2013 Jun 3;198(10):546-50
  18. MedCalc – kalkulator powierzchni ciała <http://www.medcalc.com/body.html> (data dostępu: 2014.12.05)
  19. NICE technology appraisals [TA101], *Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer*, <http://www.nice.org.uk/guidance/ta101> (data dostępu: 2014.12.07)
  20. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. 2008
-

21. National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE decision support unit technical support document 16 “Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching”, [http://www.nicesdu.org.uk/Treatment-switching-TSD\(2973293\).htm](http://www.nicesdu.org.uk/Treatment-switching-TSD(2973293).htm) (data dostępu: 2014.10.30)
22. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat NFZ: *Refundacja styczeń - wrzesień 2014 r.*, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6444> (data dostępu 2015.01.09)
23. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP, <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/>
24. NBP, *Średnioważone kursy walut obcych w złotych liczone za poszczególne miesiące 2014 roku*, [www.nbp.pl/kursy/archiwum/wagi.xls](http://www.nbp.pl/kursy/archiwum/wagi.xls) (data dostępu: 2015.01.21)
25. NICE, Cabazitaxel for hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen, <http://www.nice.org.uk/guidance/ta255/chapter/3-the-manufacturers-submission>
26. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 (M.P. 2014 poz. 1043)
27. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.80)
28. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 2011.09.15)
29. 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 (Dz. U. 2012 poz. 388)
30. Sacco J.J., Botten J., Macbeth F. i in., The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. *PLoS One*. 2010 Jan 28;5(1):e8933

31. Sandblom G., Carlsson P., Sennfält K. i in., A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer., Br J Cancer. 2004 Mar 22;90(6):1163-8
32. ScHARR, Cabazitaxel for the second-line treatment of hormone refractory, metastatic prostate cancer: A single technology appraisal [http://www.nets.nihr.ac.uk/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/82579/ERGReport-10-49-01.pdf](http://www.nets.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0004/82579/ERGReport-10-49-01.pdf)
33. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004 Oct 7;351(15):1502-12
34. Tombal B., Iversen P., Miller K i in., *Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration resistant prostate cancer (MCRPC): Primary and European regional results of the phase 3 PREVAIL study*, European Urology Supplements. Conference: 29th Annual Congress of the European Association of Urology 2014, 13(1):pp LBA3, 1
35. Torvinen S., Färkkilä N., Sintonen H., i in., Health-related quality of life in prostate cancer., Acta Oncol. 2013 Aug;52(6):1094-101
36. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188)
37. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135)
38. 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.)
39. 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?*, J Oncol Pharm Pract. 2014 Dec;20(6):417-25
40. Wolff J.M., Donatz V., Klier J. i in., Quality of life among german patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, Value In Health 15 (2012) A431
41. 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

- 
42. Zarządzenie Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
  43. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
  44. Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
-