

**Abirateron (Zytiga®)
w leczeniu opornego na kastrację
raka gruczołu krokowego
z przerzutami**

Analiza ekonomiczna



Warszawa
wrzesień 2015

Autorzy raportu:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o.
ul. Hłżecka 24
02-135 Warszawa
tel.: (+48 22) 237 60 00

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Cezary Kiwała, ckiwala@its.jnj.com
Health & External Affairs Manager
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24, 02-135 Warszawa
tel.: (+48 22) 237 60 00

Cytowanie:

[REDACTED]

Spis treści

Spis treści	5
Skróty i akronimy	7
Streszczenie	8
Słowa kluczowe	11
1 Cel analizy	12
2 Strategia analityczna	14
3 Perspektywa	15
4 Horyzont czasowy	16
5 Technika analityczna	17
6 Model	18
6.1 Opis modelu.....	20
6.1.1 Struktura modelu.....	20
6.1.2 Czas leczenia	21
6.2 Parametry	22
6.2.1 Populacja.....	23
6.2.2 Wyniki zdrowotne.....	23
6.2.3 Parametry kosztowe	33
6.3 Dyskontowanie.....	54
6.4 Walidacja modelu.....	54
6.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	54
6.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia..	61
6.5 Analiza wrażliwości	70
6.5.1 Deterministyczna analiza wrażliwości.....	70
6.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	72
6.6 Analiza progowa.....	72
7 Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS	73
7.1 Perspektywa NFZ.....	73
7.1.1 Wyniki analizy.....	73

7.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	74
7.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	75
7.1.4	Analiza progowa.....	77
7.2	Perspektywa łączna (chory i NFZ).....	78
7.2.1	Wyniki analizy.....	78
7.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	79
7.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	80
7.2.4	Analiza progowa.....	82
8	Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS	84
8.1	Perspektywa NFZ.....	84
8.1.1	Wyniki analizy.....	84
8.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	85
8.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	86
8.1.4	Analiza progowa.....	88
8.2	Perspektywa łączna, chory i NFZ.....	89
8.2.1	Wyniki analizy.....	89
8.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	90
8.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	91
8.2.4	Analiza progowa.....	93
9	Ograniczenia i dyskusja	95
10	Wyniki końcowe	100
11	Podsumowanie i wnioski	102
Aneksy		104
	Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy.....	104
	Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy	105
	Aneks 3. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	112
Spis tabel		116
Spis rysunków		119
Piśmiennictwo		120

Skróty i akronimy

AIC	kryterium informacyjne Akaika (ang. <i>Akaike's Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
d	na dzień (ang. <i>daily</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily doses</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
mCRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. <i>metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
RGK	rak gruczołu krokowego
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
TTO	metoda handlowania czasem (ang. <i>time trade-off</i>)
VAS	analogiczna skala wizualna (ang. <i>visual analog scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania abirateronu (Zytiga®, Janssen Pharmaceuticals) w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z monoterapią prednizonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.

Analiza obejmuje specyficzną subpopulację chorych, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z zastosowanego leczenia tj. chorych z:

- oceną sprawności wg ECOG=0;
- oceną stopnia złośliwości wg skali Gleasona <8.

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez producenta leku, który adaptowano do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły zużycie zasobów, koszty jednostkowe porównywanych interwencji i opcji terapeutycznych stosowanych po wystąpieniu progresji oraz koszty działań niepożądanych i opieki końca życia.

Dodatkowo, w modelu zaimplementowano parametry w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w subpopulacji pacjentów randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną (badanie COU-AA-302) w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*, zgodnie z populacją wskazaną w PICO niniejszego opracowania.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono wykorzystując model stochastyczny Markowa. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywę wspólną, tj. chorego i NFZ łącznie. Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na wiek chorych (niecałe 27% populacji badania COU-AA-302 stanowili chorzy w wieku <65. r.ż., ponadto RGK rozpoznaje się zwykle po 65. r.ż.) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba).

W modelu przyjęto 20-letni horyzont czasowy, który ze względu na charakter schorzenia odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu. Długość cyklu w pierwszym roku analizy wynosi 1 tydzień, natomiast w kolejnych latach – 4 tygodnie.

Dane dotyczące zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych opracowano na podstawie opinii eksperta klinicznego, opierając się przy tym na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ oraz obwieszczeniu MZ (koszty procedur medycznych, program lekowy, koszty leków).

[Redacted text]

Analiza objęła cztery warianty, tj.: bez uwzględnienia proponowanego RSS (pełna cena abirateronu) z perspektywy NFZ, bez uwzględnienia proponowanego RSS z perspektywy wspólnej, z uwzględnieniem proponowanego RSS z perspektywy NFZ oraz z uwzględnieniem proponowanego RSS z perspektywy wspólnej.

Wariant z uwzględnieniem proponowanego RSS stanowi analizę podstawową w niniejszym opracowaniu, ponieważ mechanizm dzielenia ryzyka stanowi integralną część pozytywnej decyzji refundacyjnej.

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadanym prawdopodobieństwem.

Wyniki

- Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS, perspektywa NFZ (wyniki z perspektywy łącznej są zbliżone):
 - [Redacted text]
 - [Redacted text]
- Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS, perspektywa NFZ (wyniki z perspektywy łącznej są zbliżone):
 - Dodatkowe koszty na poziomie 347 132 PLN wynikające ze stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z monoterapią prednizonem pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,56 QALY; koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie **616 293 PLN/QALY**; aby

współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto abirateronu obniżyć o 74%.

- Współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od 493 805 PLN/QALY (w przypadku zwiększenia użyteczności chorych z mCRPC w stanie bez progresji o 20%) do 819 592 PLN/QALY (w przypadku zmniejszenia użyteczności chorych z mCRPC w stanie bez progresji o 20%).

Wnioski

Abirateron jest lekiem, który przynosi korzyści choremu w postaci wydłużenia życia i poprawy jakości życia. Wyniki analiz wykazały, że terapia abirateronem w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z monoterapią prednizonem w populacji chorych z opornym na kastrację RGGK z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii jest jeszcze niewskazane klinicznie, i którzy spełniają dodatkowe warunki (ocena sprawności wg ECOG=0 i ocena stopnia złośliwości wg skali Gleasona<8), jest opcją kosztowo-efektywną przy wyższym niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych ujednoczony próg opłacalności dla leków w Polsce, co jest ogólną tendencją dla terapii stosowanych w leczeniu nowotworów. Wysoka wartość współczynnika [REDACTED] przypadku analizy z perspektywy NFZ z uwzględnieniem mechanizmu dzielenia ryzyka zaproponowanego przez Wnioskodawcę), pomimo przyrostu QALY o 0,56 lat w 20-letnim horyzoncie czasowym wynika z różnicy cenowej pomiędzy porównywanymi lekami, tj. abirateronem i prednizonem.

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym zwiększając długość życia w pełnym zdrowiu w docelowej populacji chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”. Biorąc pod uwagę fakt, że dla terapii stosowanych w nowotworach współczynniki kosztowej efektywności są przeważnie wysokie, terapia może być uznana za kosztowo-efektywną przy wyższej skłonności do zapłaty za oferowane korzyści kliniczne.

Słowa kluczowe

analiza kosztów-użyteczności, abirateron, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania abirateronu (Zytiga[®], Janssen Pharmaceuticals) w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z monoterapią prednizonem w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii jest jeszcze niewskazane klinicznie.

Populację docelową zdefiniowano przy pomocy następujących parametrów klinicznych: stan sprawności wg ECOG=0 i stopień złośliwości wg skali Gleason'a <8. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej tak zdefiniowana subpopulacja chorych może odnieść najwięcej korzyści z zastosowanego leczenia.⁵

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)¹ oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań². Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka¹.

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce i skutecznością leków przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.³

Komparatorem dla abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem u chorych RGK, u których zastosowanie chemioterapii jest jeszcze niewskazane klinicznie, jest terapia z zastosowaniem samego prednizonu (placebo + prednizon, najlepsza terapia wspomagająca, ang. *best supportive care*, BSC).

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii jest jeszcze niewskazane klinicznie spełniających łącznie warunki: <ul style="list-style-type: none">• stanu sprawności ECOG=0,• stopnia złośliwości wg skali Gleason'a <8
interwencja (I)	abirateron (Zytiga®, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.), 1000 mg/dobę w skojarzeniu z prednizonem, 10 mg/dobę
komparator (C)	prednizon w monoterapii, 10 mg/dobę (placebo + prednizon)
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">• koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY);• koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)

LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

2 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model dostarczony przez producenta leku, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Model został opracowany przez United BioSource Corporation w lutym 2013 r. w programie MS Excel. Zaktualizowane dane, dotyczące wyników w docelowej populacji chorych, dostarczono w marcu 2015 r.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów, kosztów jednostkowych terapii raka gruczołu krokowego z przerzutami (obowiązujący program lekowy)⁴, a także kosztów porównywanej strategii terapeutycznej, kolejnych etapów terapii, leczenia działań niepożądanych oraz opieki końca życia.

Dodatkowo, w modelu zaimplementowano parametry w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w subpopulacji pacjentów randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną (badanie COU-AA-302) w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*⁵, zgodnie z populacją wskazaną w PICO niniejszego opracowania. Część parametrów, w tym parametrów z zakresu użyteczności stanów zdrowia i parametrów testowanych w analizie wrażliwości, została przyjęta zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu (parametry oszacowane dla całej populacji badania COU-AA-302).

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów, kosztów) oraz parametrów związanych z przeżyciem ogólnym, przeżyciem wolnym od progresji choroby oraz zdarzeniami niepożądanymi w subpopulacji chorych z EOCG=0 i wynikiem w skali Gleason'a <8, a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności.

3 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 2.1)¹ oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych² „analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

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

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Wszystkie koszty procedur medycznych oraz większość kosztów generowanych zużyciem substancji czynnych ponosi w Polsce NFZ. W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na strukturę modelu dostarczonego przez wnioskodawcę. Ponadto wśród chorych włączonych do badania klinicznego COU-AA-302, niecałe 27% stanowili chorzy w wieku <65 r.ż. (mediana wieku wyniosła 70 lat w grupie otrzymujących prednizon w monoterapii oraz 71 lat w grupie otrzymujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem).

Ponieważ nie wszystkie leki stosowane w leczeniu chorych z mCRPC są refundowane (chory ponosi część kosztów leczenia) w analizie uwzględniono zarówno perspektywę płatnika publicznego, jak i perspektywę wspólną, tj. płatnika i chorego.

4 Horyzont czasowy

W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w analizie podstawowej przyjęto 20-letni horyzont czasowy (tj. odpowiadający horyzontowi dożywnotniemu). Założono, że jest to okres wystarczający do uchwycenia pozostałego czasu życia pacjentów z mCRPC, gdyż średni czas przeżycia w badaniu COU-AA-302, którego wyniki posłużyły do parametryzacji modelu, wyniósł ok. 45 miesięcy w grupie otrzymujących abirateron. Co więcej, dla rozkładu przyjętego w analizie podstawowej wszyscy chorzy w ramieniu abirateronu i w ramieniu placebo umierają w ciągu 20 lat analizy.

Pacjenci są włączani do modelu w momencie rozpoczynania leczenia, a wyłączani w momencie zgonu lub po upływie 20 lat (w zależności od tego, co następuje wcześniej). Przy pomocy modelu można również przeprowadzić oszacowania w krótszym horyzoncie czasowym, co ze względu na niepewny charakter parametru, testowano w ramach analizy wrażliwości. W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości testowano 10- i 5-letni horyzont czasowy tak jak w przypadku analizy złożonej do NICE, dotyczącej abirateronu w leczeniu mCRPC u chorych nieleczonych wcześniej chemioterapią.⁶

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badania klinicznego COU-AA-302. W analizie niezbędne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym (20 lat).

5 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności.

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla kosztu zyskanego roku życia (PLN/LYG) w ramach analizy kosztów-efektywności.

6 Model

Szacuje się, że ponad 90% pacjentów z zaawansowanym nowotworem gruczołu krokowego ma przerzuty do kości, a 40% z nich do tkanek miękkich⁷. Na początku najbardziej zaawansowane przypadki (z przerzutami) raka gruczołu krokowego są wrażliwe na terapię hormonalną, a rozwój choroby jest spowolniony poprzez chirurgiczną (usunięcie jąder) lub medyczną kastrację (ablacja androgenowa). Każdy przypadek zaawansowanego raka gruczołu krokowego staje się oporny na kastrację, co ma zazwyczaj miejsce w ciągu 13-22 miesięcy^{8,9,10} – wtedy też niewiele rodzajów leczenia wykazuje wpływ na przeżycie chorych. Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) jest określany, jako progresja choroby, której zazwyczaj towarzyszy wzrost poziomu swoistego antygenu sterczowego w surowicy pomimo chirurgicznej lub medycznej kastracji. MCRPC jest nieuleczalną chorobą, a rodzajów jej leczenia jest niewiele.

Pierwszym lekiem stosowanym w pierwszej linii leczenia mCRPC z objawami był docetaksel, który wykazał 2,4-miesięczną poprawę czasu przeżycia (ryzyko zgonu HR=0,70; p<0,001). W ciągu ostatnich kilku lat, cztery nowe rodzaje leczenia wykazały możliwość wydłużenia przeżycia całkowitego w randomizowanych badaniach klinicznych 3. fazy, które objęły pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. Terapie te obejmują sipuleucel-T, kabazytaksel, enzalutamid i octan abirateronu¹¹.

Sipuleucel-T, zatwierdzony w 2010 roku przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków oraz w 2013 roku przez Europejską Agencję Leków, jest wskazany w pierwszej linii leczenia mCRPC bez objawów lub z objawami o nieznacznym nasileniu. Potwierdzono, że lek ten istotnie poprawia przeżycie całkowite w porównaniu z leczeniem w grupie kontrolnej – placebo (25,8 miesiąca w grupie sipuleucelu-T vs 21,7 miesiąca w grupie placebo)^{12,13}, ale nie jest refundowany w Polsce.

Kabazytaksel, który wykazał przewagę w postaci dodatkowych 2,4 miesięcy życia (HR dla zgonu: 0,70; p<0,0001) w porównaniu z mitoksantronem stosowanym w połączeniu z prednizonem wśród pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którzy byli uprzednio leczeni docetaksem (de Bono 2010¹⁴), został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków w powyższym wskazaniu (Pazdur 2010¹⁵) oraz Europejską Agencję Leków, ale aktualnie nie jest refundowany w Polsce.

Również enzalutamid został dopuszczony przez FDA i EMA do stosowania wśród pacjentów z mCRPC po przebytej chemioterapii.

Ponadto, octan abirateronu (inhibitor biosyntezy androgenów, który hamuje aktywność enzymu CYP17A i blokuje biosyntezę steroidów w nadnerczach, jądrach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego) wykazał, że terapia z jego zastosowaniem w skojarzeniu z prednizonem wiązała się z wydłużeniem życia o 4,6 miesiąca (HR dla zgonu: 0,74; p<0,0001) w porównaniu z placebo w skojarzeniu z prednizonem w drugiej linii

leczenia mCRPC po nieudanej terapii docetakselem¹⁶. Octan abirateronu w połączeniu z prednizonem został dopuszczony przez FDA i EMA w leczeniu pacjentów z mCRPC, którzy uprzednio otrzymali chemioterapię zawierającą docetaksel^{17,18}. W odróżnieniu od kabazytakselu, z którym wiązało się istotne ryzyko wystąpienia mielosupresji (np. neutropenii) i neuropatii, abirateron nie jest lekiem cytotoksycznym, a zgodnie z wynikami badań klinicznych jest dobrze tolerowany przez pacjentów, co wskazuje na jego przewagę w porównaniu z kabazytakselem w zakresie jakości życia pacjentów.^{14,16}

W styczniu 2015 roku opublikowano wyniki końcowe badania klinicznego COU-AA-302 (mediana obserwacji 49,2 m-ca), którego przedmiotem była ocena stosowania abirateronu wśród pacjentów z mCRPC bez objawów lub z objawami o nieznacznym nasileniu, którzy przeszli nieudaną blokadę androgenową (ang. *conventional androgen deprivation therapy*, ADT).¹⁹ Zgodnie z wynikami w populacji będącej przedmiotem wniosku (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę), stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem powodowało

[REDACTED]

[REDACTED] Tym samym wybrana subpopulacja może odnieść największą korzyść z zastosowanego leczenia.

Biorąc pod uwagę ograniczone możliwości leczenia, które mogłyby przedłużyć przeżycie pacjentów z mCRPC²⁰ oraz korzystny profil bezpieczeństwa abirateronu, może on stanowić realną i skuteczną opcję leczenia chorych z mCRPC bez objawów lub z objawami o nieznacznym nasileniu. Zgodnie z ankietą przeprowadzoną wśród członków *British Uro-oncology group*, 78% z nich uważa, że praktyka kliniczna zmieni się w ciągu najbliższych 5 lat, a enzalutamid, kabazytaksel i abirateron będą miały najlepszy wpływ na leczenie mCRPC.²⁰

W modelu wykorzystano wyniki randomizowanego badania klinicznego, COU-AA-302 w zakresie twardych punktów końcowych, tj. przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, celem oszacowania wpływu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem oraz prednizonu w monoterapii (najlepsza terapia wspomagająca, BSC) na koszty, jakość życia i wyniki zdrowotne. Wyniki dla docelowej populacji chorych zostały dostarczone przez Wnioskodawcę. Wyniki badania COU-AA-302 dotyczą 49-miesięcznej obserwacji, co wskazuje potrzebę ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badania klinicznego i zastosowania technik modelowania.

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis modelu wykorzystanego do ekonomicznej oceny abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z BSC, w populacji chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i następującymi parametrami klinicznymi: EOCG=0 i ocena w skali Gleason'a <8.

6.1 Opis modelu

Model analityczny Markowa, dostarczony przez wnioskodawcę, został oparty na danych z zakresu przeżycia (przeżycie całkowite, ang. *overall survival*, OS oraz przeżycie wolne od progresji choroby, ang. *progression free survival*, PFS), które pochodzą z randomizowanego badania klinicznego COU-AA-302. Wykorzystano przy tym krzywe przeżycia Kaplana Meiera, które ekstrapolowano poza horyzont czasowy obserwacji, wynoszący 49 miesięcy. Pozwoliło to na uzyskanie prawdopodobieństw przeżycia w danym stanie w dłuższym niż badanie kliniczne horyzoncie czasowym. Prawdopodobieństwa przeżycia stanowiły miarę efektu ocenianych opcji terapeutycznych, tj. zyskanych lat życia (LYG) oraz po uwzględnieniu parametrów z zakresu użyteczności stanów zdrowia, zużycia zasobów i kosztów jednostkowych – lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz kosztów całkowitych zastosowania ocenianych opcji terapeutycznych.

W modelu wyróżniono 3 możliwe stany, w których mogą znaleźć się chorzy: bez progresji, po progresji i zgon.

6.1.1 Struktura modelu

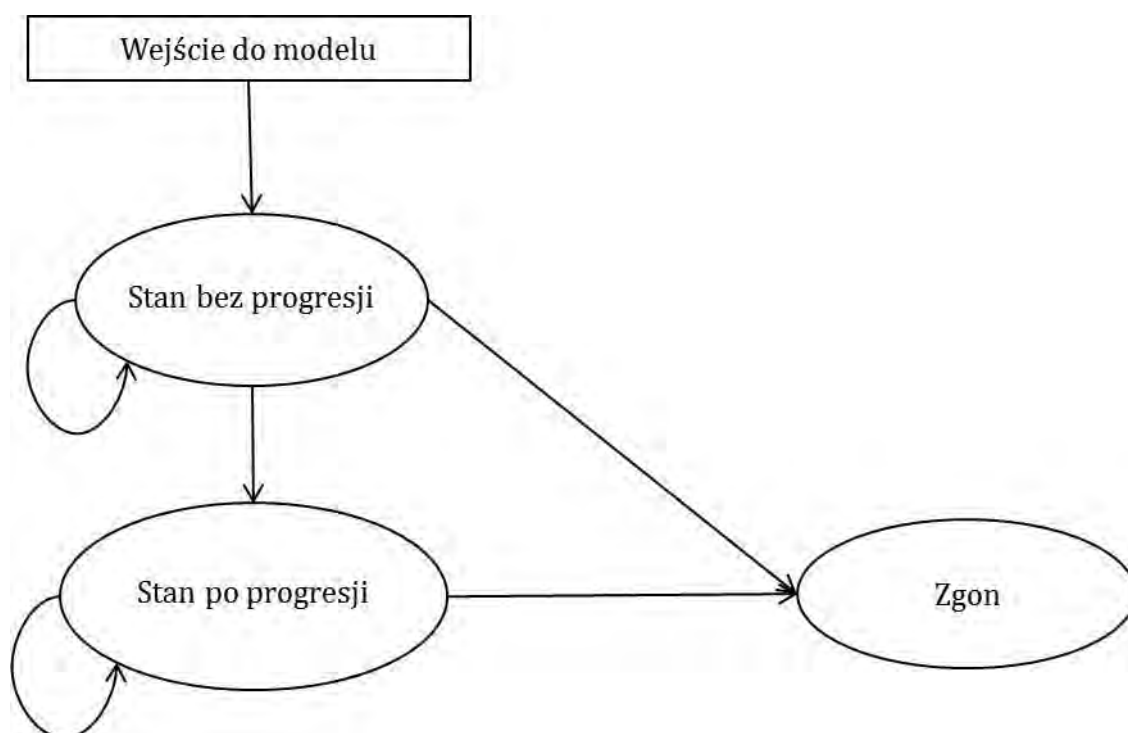
Każdy pacjent włączany do modelu rozpoczyna terapię abirateronem w skojarzeniu z prednizonem albo monoterapię prednizonem, w stanie wolnym od progresji choroby. Pacjenci, u których wystąpi progresja choroby i którzy przeżyją, przechodzą do stanu progresja choroby i są poddawani kolejnym liniom leczenia, zdefiniowanych w oparciu o opinię eksperta klinicznego. Na koniec każdego cyklu modelu, chory może również pozostać w stanie, w którym znajdował się do tej pory. Zgon może nastąpić w każdej chwili. Strukturę modelu przedstawia Rys. 1.

Uzasadnieniem struktury modelu jest to, iż pozwala ona wykorzystywać wyniki z zakresu przeżycia całkowitego bezpośrednio z badań klinicznych. Prosta struktura, jaką zastosowano, wyróżniająca trzy możliwe stany, jest powszechnie wykorzystywana w modelach ukierunkowanych na populacje chorych w zaawansowanych stadiach chorób nowotworowych. Pozwala ona ocenić porównywane terapie, jako przesunięcie w czasie nieuniknionej progresji choroby w połączeniu z wydłużeniem przeżycia w ogóle.²¹

Badanie COU-AA-302 dostarcza wyniki dotyczące użyteczności stanu zdrowia w przypadku niewystępowania progresji choroby – w badaniu przeprowadzono ocenę jakości życia u pacjentów otrzymujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem aż do momentu wystąpienia progresji.

Długość cyklu analizowanego modelu zależy od czasu terapii. W pierwszym roku długość cyklu wynosi jeden tydzień. W kolejnych latach – długość cyklu wynosi cztery tygodnie.

Rys. 1. Struktura modelu.



6.1.2 Czas leczenia

Długość przyjmowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego stanowi główną daną wejściową do modelu. Definiuje ona koszty leków wraz z kosztami ich podania oraz koszty inkrementalne związane z monitorowaniem w trakcie leczenia, zużyciem zasobów medycznych i leczeniem zdarzeń niepożądanych a także różnice w zakresie użyteczności stanów zdrowia. Czas leczenia determinuje wyniki w zakresie zarówno kosztów jak i efektywności i jest czynnikiem różnicującym porównywane interwencje (opcje terapeutyczne).

W modelu długość leczenia octanem abirateronu określono bezpośrednio na podstawie danych dotyczących przerwania leczenia/przeżycia bez progresji, pochodzących z badania COU-AA-302. Dane dotyczące zaprzestania leczenia, pochodzące z badania COU-AA-302 uznano za najbardziej odpowiednie do oszacowania przeżycia bez progresji w przypadku terapii abirateronem w skojarzeniu z prednizonem i w przypadku monoterapii prednizonem – 6.2.2.2. W związku z powyższym krzywe PFS i czasu trwania leczenia są identyczne, łącznie z metodami wykorzystanymi do modelowania w okresie wykraczającym poza czas trwania badania. Jest to zgodnie z postrzeganiem octanu abirateronu, jako leku stosowanego do wystąpienia progresji. Tak więc długość leczenia będzie odpowiadała długości przeżycia bez progresji. Jak wspomniano powyżej, prednizon był stosowany również po wystąpieniu progresji.

Tab. 2. Czas trwania leczenia.

Interwencja	Mediana czasu trwania	Maksymalny dozwolony czas trwania terapii
Abirateron	na ^a	do wystąpienia progresji.
Prednizon	na ^a	zarówno przed jak i po wystąpieniu progresji.

^a Zakończenie terapii abirateronem jest bezpośrednio zdefiniowane przebiegiem odpowiedniej krzywej Kaplana Meiera – na podstawie wyników badania COU-AA-302.

6.2 Parametry

Wykorzystane w analizie parametry dotyczą:

- charakterystyki populacji wejściowej,
- skuteczności terapii – ogólny czas przeżycia i czas przeżycia wolnego od progresji,
- częstości zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia,
- wartości użyteczności stanów zdrowia,
- zużycia zasobów,
- kosztów.

Parametry odnoszące się do charakterystyki populacji odpowiadają podgrupie chorych bez objawów, włączonej do badania COU-AA-302. Szczegółową charakterystykę populacji przyjętą w modelu przedstawiono w rozdz. 6.2.1.

Wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii oszacowano również w oparciu o wyniki uzyskane w subpopulacji chorych bez objawów w badaniu COU-AA-302 (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę). Użyte w modelu wartości zebrano w rozdz. 6.2.2.

Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto zgodnie z wynikami badania COU-AA-302, uzyskanymi w docelowej populacji. Użyte w modelu wartości zebrano w rozdz. 6.2.2.3. Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu (patrz rozdz. 6.4.2). Wartości użyteczności odnalezione w ramach wykonanego przeglądu nie zostały wykorzystane w modelu ze względu na to, iż najbardziej wiarygodne wyniki stanowią dane domyślne z wersji modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę (pochodzące z randomizowanego badania klinicznego, które posłużyło także do parametryzacji wyników zdrowotnych).

Zebrane dane kosztowe przedstawiono zgodnie z kategoriami w modelu w rozdz. 6.2.3., wraz ze szczegółową charakterystyką szacowania kosztów - kategorii kosztów, ich zużycia oraz przyjętych kosztów jednostkowych.

Postępowanie w leczeniu po progresji choroby oraz działań niepożądanych 3. i 4. stopnia, oparto na opinii eksperta (dane zbierano przy pomocy ankiety).

6.2.1 Populacja

Charakterystyki populacji wejściowej są zgodne z charakterystykami populacji wejściowej badania klinicznego COU-AA-302.²²

Przyjęty w modelu średni wiek pacjentów wyniósł 70 lat (mediana wieku uczestników badania COU-AA-302).

Powierzchnia masy ciała przeciętnego pacjenta, jaką przyjęto w analizie wyniosła 2,08 m² i została oszacowana na podstawie średniej masy ciała²³ (89,03 kg). Dane te posłużyły do obliczania dawek (i kosztów) leków stosowanych po progresji choroby.

Populację podstawową analizy stanowią chorzy z mCRPC, bez objawów lub z objawami o nieznacznym nasileniu, oraz ze:

- stanem sprawności wg ECOG=0;
- stopniem złośliwości wg Gleason'a <8.

6.2.2 Wyniki zdrowotne

Wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych oszacowano w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną – badanie COU-AA-302.

W oparciu o wyniki badania COU-AA-302, w modelu do oceny skuteczności wykorzystano następujące wyniki zdrowotne:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- utrata użyteczności stanu zdrowia związana z chorobą i leczeniem.

W oparciu o wyniki badania COU-AA-302, w modelu w ocenie bezpieczeństwa analizowano wystąpienie następujących zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , które zidentyfikowano w analizowanej subpopulacji:

- neutropenia;
- trombocytopenia;
- niedokrwistość;
- obrzęk;
- hipokaliemia;
- nadciśnienie;
- ból stawów;
- astenia;
- biegunka;
- duszność.

6.2.2.1 Przeżycie całkowite

Zastosowane w modelu dane z zakresu przeżycia całkowitego chorych otrzymujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem oraz chorych otrzymujących placebo i prednizon pochodzą bezpośrednio z analizy wyników przeprowadzonej na poziomie pacjenta, uzyskanych w badaniu COU-AA-302. Wyniki końcowe z badania COU-AA-302 dla subpopulacji chorych, u których nie występują objawy oraz z następującymi parametrami: EOCG=0 i wynik w skali Gleason'a <8 zostały dostarczone przez Wnioskodawcę.

Analiza przeżycia całkowitego wykazała [REDACTED]

[REDACTED] Do oszacowania całkowitego średniego przeżycia i modelowania kosztów i skutków zdrowotnych do końca założonego w modelu horyzontu czasowego, niezbędne było zastosowanie metody ekstrapolacji krzywych przeżycia w okresie dłuższym niż czas obserwacji. W tym celu przeprowadzono dopasowanie następujących modeli parametrycznych do krzywej Kaplana-Meiera otrzymanej na podstawie wyników badania COU-AA-302: model Weibulla, log-normalny, log-logistyczny i wykładniczy, oparto się przy tym na zaleceniach NICE dotyczących wsparcia technicznego w zakresie modelowania przeżycia. Modelowanie parametryczne stanowi powszechną metodę szacowania średniego czasu przeżycia w onkologii. W opublikowanym w 2011 r. badaniu NICE wykazano, że w 71% spośród 45 analiz oceniających terapię zaawansowanych stadiów raka albo raka z przerzutami, w celu oszacowania przeżycia w okresie dłuższym niż horyzont badania, korzystano z metod parametrycznych²⁴.

Najlepsze dopasowania do krzywej Kaplana-Meiera otrzymanej na podstawie wyników badania COU-AA-302 w zakresie przeżycia całkowitego, wykazał rozkład log-logistyczny, rozkład Weibulla i log-normalny (patrz tabela poniżej). Ocenę dopasowania przeprowadzono z wykorzystaniem kryterium informacyjnego Akaike (ang. *Akaike's Information Criterion*, AIC), przy czym za optymalny uznano ten model, dla którego kryterium informacyjne ma najniższą wartość. Najniższą wartości uzyskano dla rozkładu Weibulla w ramieniu abirateronu (AIC=414) i log-normalnego w ramieniu placebo (AIC=432), ale różnice między pozostałymi rozkładami były bardzo małe (rozkład log-normalny i log-logistyczny w ramieniu abirateronu, odpowiednio wartości AIC 435 i 416; rozkład Weibulla i log-logistyczny w ramieniu placebo, odpowiednio wartości AIC 436 i 433). Jednocześnie, ze względu na przyjęte zalecenia NICE²⁵ w modelowaniu przeżycia całkowitego w długim horyzoncie czasu zdecydowano się wykorzystać model Weibulla.

Tab. 3. Przeżycie całkowite w docelowej populacji chorych: wyniki dopasowania rozkładów do rezultatów badania klinicznego COU-AA-302.

Analiza	Wyraz wolny	Skala	AIC
Placebo			
Weibull	7,1762	0,5346	435,64
Log-normalny	6,9254	0,7187	432,49
Log-logistyczny	6,9341	0,4155	433,06
Wykładniczy	7,2639	1	495,57
Abirateron			
Weibull	7,3691	0,5451	414,37
Log-normalny	7,1838	0,8920	435,03
Log-logistyczny	7,1598	0,4498	415,52
Wykładniczy	7,5590	1	455,94

6.2.2.2 Przeżycie wolne od progresji

Przeżycie wolne od progresji choroby stanowi istotny punkt końcowy w badaniach klinicznych. Wykazano, że czas do progresji jest ważnym czynnikiem w prognozowaniu przeżycia całkowitego. Ponadto, przeżycie bez progresji w trakcie leczenia onkologicznego może wpłynąć na lepszą ocenę jakości życia i niższe koszty opieki medycznej w porównaniu z okresami progresji. Z tego względu rozróżnienie pomiędzy stanami wolnymi od progresji choroby i z progresją w modelach onkologicznych ma istotne znaczenie i pozwala uchwycić potencjalne korzyści z wydłużenia czasu, w którym nie występuje progresja.

W badaniu COU-AA-302 progresję choroby oceniano na podstawie pomiarów radiologicznych. Jednocześnie chorzy z grupy otrzymujących abirateron albo z grupy placebo, u których wystąpiła progresja przerywali odpowiednio terapię abirateronem albo placebo. Prednizon był podawany wszystkim pacjentom, bez względu na to czy wystąpiła, czy nie wystąpiła radiologiczna progresja choroby. Stąd przyjęto, że czas leczenia w badaniu COU-AA-302 jest zbliżony do czasu przeżycia wolnego od progresji.

Ze względu na to, że w chwili analizowania danych z badania COU-AA-302, część chorych nadal otrzymywała leczenie zgodnie z randomizacją, autorzy modelu ekstrapolowali dane z zakresu PFS poza horyzont czasowy obserwacji, tak by móc oszacować całkowity średni czas do progresji.

W tym celu, analogicznie jak w przypadku przeżycia całkowitego, przeprowadzono dopasowanie następujących modeli parametrycznych do krzywej Kaplana-Meiera otrzymanej na podstawie wyników badania COU-AA-302: model Weibulla, log-normalny, log-logistyczny i wykładniczy (patrz tabela poniżej). Ostatecznie, podobnie jak przy modelowaniu przeżycia całkowitego wykorzystano funkcję Weibulla.

Tab. 4. Przeżycie wolne od progresji choroby w docelowej populacji chorych: wyniki dopasowania rozkładów do rezultatów badania klinicznego COU-AA-302.

Analiza	Wyraz wolny	Skala	AIC
Placebo			
Weibull	6,0910	1,0237	598,73
Log-normalny	5,5686	1,1432	567,83
Log-logistyczny	5,5462	0,6887	576,51
Wykładniczy	6,0937	1	596,87
Abirateron			
Weibull	6,7462	0,8534	500,62
Log-normalny	6,3380	1,1056	492,91
Log-logistyczny	6,3303	0,6246	490,41
Wykładniczy	6,7671	1	503,32

6.2.2.3 Użyteczność stanów zdrowia

W badaniu klinicznym COU-AA-302 ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem uzyskano przy pomocy skali służącej do funkcjonalnej oceny terapii przeciwnowotworowej – wykorzystano przy tym część ogólną, FACT-G (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*) oraz część specyficzną dla raka gruczołu krokowego, FACT-P (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*). FACT-G składa się z pięciu elementów, które mierzą jakość w zakresie funkcjonowania fizycznego, socjalnego/rodzinnego, emocjonalnego oraz relacji pomiędzy lekarzem a chorym. Część specyficznie ukierunkowana na pacjentów z rakiem prostaty składa się z 12 domen. FACT-P stanowi dobrze zwalidowane narzędzie, pomagające dostarczyć ważną klinicznie ocenę obciążenia pacjenta, które jest skutkiem terapii. Jednocześnie, skala ta nie dostarcza dopasowanych preferencji stanów zdrowia (użyteczności) pomiędzy wartością 0 (oznaczającą zgon) a wartością 1 (oznaczającą pełne zdrowie), które wykorzystuje się w modelach farmakoekonomicznych. Wartości użyteczności wynikające z preferencji można natomiast uzyskać przy pomocy innego zwalidowanego narzędzia, tj. EQ-5D. Ze względu na fakt, iż w badaniach klinicznych dla abirateronu (COU-AA-301 i COU-AA-302) jakość życia nie była mierzona przy użyciu EQ-5D, autorzy modelu przeprowadzili konwersję rezultatów uzyskanych przy pomocy FACT-P na odpowiednie wartości EQ-5D, wykorzystując przy tym algorytm opisany w badaniu Diels 2012.²⁶

Badanie Diels 2012 było badaniem obserwacyjnym, przeprowadzonym w Belgii, Francji, Niemczech, Szwecji, Holandii i Wielkiej Brytanii, które objęło 699 chorych z mCRPC. Wartości użyteczności zostały wzięte z odpowiednich tablic EQ-5D, podczas gdy przewidywaną wagę poszczególnych części skali FACT-P testowano z wykorzystaniem modeli regresji wieloczynnikowej, takich jak metoda najmniejszych kwadratów (OLS), regresja medianowa, model gamma-regresji i model tobitowy. Ostatecznie najlepsze wyni-

ki uzyskano z wykorzystaniem OLS, a poszczególne części FACT-P wykazały dobrą wartość predykcyjną. Tab. 5 przedstawia współczynniki regresji uzyskane w modelu OLS.

Tab. 5. Współczynniki regresji uzyskane w modelu OLS dla skali FACT-P.

	Oszacowanie	Błąd standardowy	Wartość p
Stała regresji	-1,7306	0,458	0,0002
Wiek	0,0384	0,0129	0,0028
Wiek2	-0,0003	0,0001	0,002
Samopoczucie fizyczne	0,0222	0,0023	<0,0001
Samopoczucie społeczne	-0,005	0,0017	0,0026
Samopoczucie emocjonalne	0,027	0,0097	0,0054
Samopoczucie emocjonalne2	-0,0007	0,0003	0,0179
Samopoczucie związane z funkcjonowaniem	0,0263	0,0064	<0,0001
Samopoczucie związane z funkcjonowaniem2	-0,0005	0,0002	0,009
Część specyficzna skali dla raka gruczołu krokowego	0,008	0,0016	<0,0001

Ponieważ, celem analizy było otrzymanie przekształceń na potrzeby analizy ekonomicznej, rozważono tylko predykatory istotne z punktu widzenia modelowania ekonomicznego. Do porównania opcji terapeutycznych abirateron+prednizon i placebo+prednizon w modelu, wyjściową wartością jest użyteczność chorych, którzy są poddawani terapii i jednocześnie są wolni od progresji choroby. Jednocześnie, aby wykorzystać użyteczności uzyskane w badaniu klinicznym różnicujące porównywane opcje terapeutyczne, konieczna była ocena wpływu zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, których częstość różniła się pomiędzy badanymi ramionami. W związku z tym testowano takie czynniki jak: leczenie oraz zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia.

Pierwszym etapem było opracowanie zbioru danych, którego zawartość odpowiadała liczbie wizyt każdego z pacjentów ze wszystkimi informacjami o zmianie użyteczności względem wartości początkowych (wyjściowych, mierzonych przed rozpoczęciem badania). Wskaźniki progresji, zależne od czasu obserwacji uzyskano poprzez założenie, że każda wizyta przed progresją zwracała wartość 0, natomiast progresja powodowała zmianę wartości na 1 w danym punkcie czasowym. Analogicznie otrzymano wskaźniki zdarzeń niepożądanych zależne od czasu obserwacji; po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego chory dalej był poddawany wizytom kontrolnym; wartość 1 była zwracana od momentu zaobserwowania zdarzenia niepożądanego aż do ostatniej wizyty kontrolnej.

Poniżej przedstawiono modele predykcji regresji wieloczynnikowej, wykorzystane w modelu ekonomicznym:

- wpływ stosowanej terapii na użyteczność stanów zdrowia: model obejmuje tylko wartości użyteczności wyjściowej i leczenie; model bezpośrednio uwzględnia

związek pomiędzy stosowanym leczeniem (np. abirateronem) na wartości użyteczności i nie zawiera czynników pośrednich, takich jak zdarzenia niepożądane, ponieważ ich uwzględnienie może spowodować, że wpływ samej stosowanej terapii na zmiany wartości użyteczności będzie niewidoczny; stąd model ten pozwala na jasne odzwierciedlenie związku pomiędzy stosowaną terapią a jakością życia chorego;

- wpływ zdarzeń niepożądanych na użyteczność stanów zdrowia: opracowano osobny model uwzględniający tylko wyjściową użyteczność i redukcje związane z wystąpieniem jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3. lub 4. stopnia; do przewidywania zmian w wartościach użyteczności w czasie wykorzystano model efektów mieszanych (stałych i zmiennych) z powtarzаныmi pomiarami; taki model regresji pozwala uzyskać wpływ wystąpienia zdarzenia niepożądanego 3./4. stopnia na wyjściową użyteczność stanu zdrowia; efekt ten powiązany z różnymi częstościami zdarzeń niepożądanych w analizowanych opcjach terapeutycznych prowadzi następnie do uzyskania zróżnicowanej użyteczności stanu zdrowia chorych, w zależności od stosowanej terapii.

Średnia początkowa wartość użyteczności w grupie abirateronu i grupie placebo wyniosła [REDACTED] w docelowej populacji chorych (dane dostarczone przez Wnioskodawcę) i została użyta w modelu, jako użyteczność wyjściowa chorych z mCRPC w stanie bez progresji.

Tab. 6 przedstawia wartości użyteczności na koniec leczenia w badaniu COU-AA-302 (populacja ITT). Tab. 7 przedstawia wyjściowe wartości użyteczności chorych włączonych do badania COU-AA-301. W badaniu COU-AA-302, całościowa ocena użyteczności na koniec leczenia była wyższa w grupie otrzymujących placebo w porównaniu z grupą otrzymujących abirateron; odpowiednio 0,65, SD=0,23 i 0,59, SD=0,25 (populacja ITT). W badaniu COU-AA-301, wyjściowe wartości użyteczności były porównywalne pomiędzy obiema grupami (abirateron \bar{x} =0,58, SD=0,23 vs placebo \bar{x} =0,58, SD=0,22). Po wystąpieniu progresji, chorzy w badaniu COU-AA-302 mogli przez pewien okres nie otrzymywać dotychczasowej terapii, następnie rozpocząć chemioterapię I linii, a w kolejnych etapach leczenie stosowane po chemioterapii, w tym abirateron i kabazytaksel, natomiast ostatnim etapem była opieka końca życia. Założono, że użyteczność stanu zdrowia chorego stopniowo ulega redukcji po zakończeniu fazy aktywnego leczenia w badaniu COU-AA-302. Stąd użyteczność stanu zdrowia uzyskana na koniec leczenia w badaniu COU-AA-302 nie została zastosowana w modelu jako użyteczność w stanie po progresji choroby. Zamiast tego, w modelu zaimplementowano użyteczność uzyskaną u pacjentów w chwili rozpoczęcia badania COU-AA-301, ponieważ byli to pacjenci, którzy ukończyli pierwszą linię chemioterapii docetakselem ale nie otrzymali jeszcze kolejnego leczenia. Użyteczność ta bowiem dużo bardziej przybliży średnią użyteczność u chorych w stanie po progresji. Dlatego też wyjściową wartość użyteczności, uzyskaną w populacji pacjentów włączonych do badania COU-AA-301 zaimplementowano w modelu ekonomicznym, jako wartość użyteczności w stanie po progresji.

Tab. 6. Średnie wartości użyteczności uzyskane na koniec badania COU-AA-302.

	Abirateron + placebo	Prednizon + placebo
Liczba chorych z oceną jakości życia	268	327
Średnia	0,591	0,650
Odchylenie standardowe	0,254	0,232
Wartość minimalna	-0,351	-0,369
Pierwszy kwartyl	0,448	0,526
Mediana	0,646	0,712
Trzeci kwartyl	0,790	0,823
Wartość maksymalna	0,981	0,978

Tab. 7. Średnie początkowe wartości użyteczności uzyskane w badaniu COU-AA-301.

	Abirateron + placebo	Prednizon + placebo
Liczba chorych z oceną jakości życia	745	362
Średnia	0,58	0,58
Odchylenie standardowe	0,23	0,22
Wartość minimalna	-0,40	-0,21
Pierwszy kwartyl	0,44	0,44
Mediana	0,60	0,60
Trzeci kwartyl	0,75	0,75
Wartość maksymalna	0,99	0,95

Wyniki analiz wielokrotnej regresji wykorzystane w modelu przedstawia Tab. 8. Wystąpienie zdarzenia niepożądanego 3. lub 4. stopnia prowadzi do redukcji użyteczności o wartość 0,06487, jeśli pacjent stosuje terapię. Chorzy otrzymujący abirateron + prednizon mają użyteczność stanu zdrowia wyższą średnio o 0,02126 (populacja ITT) w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo + prednizon; różnica ta jest istotna statystycznie. W modelu, ten wzrost użyteczności zaimplementowano w grupie chorych otrzymujących abirateron, jeśli nie wystąpiła progresja (do momentu progresji).

Tab. 8. Wyniki analiz regresji wielokrotnej: zmiana wartości użyteczności w czasie względem wartości wyjściowych.

Predykatory	Użyteczność początkowa, AE, odpowiedź PSA, nasilenie bólu		Użyteczność początkowa i stosowane leczenie	
	Wartość oszacowana	Wartość p	Wartość oszacowana	Wartość p
Stała	0,2198	<0,0001	0,1797	<0,0001
Interwencja: abirateron vs placebo			0,02126	0,0014
Wyjściowa wartość użyteczności	-0,2835	<0,0001	-0,2658	<0,0001
Zdarzenie niepożądane 3./4. stopnia	-0,06487	<0,0001		

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*).

Wartości użyteczności stanów zdrowia wraz z przyrostem albo redukcją, w zależności od czynnika wpływającego na jakość życia chorego, które wykorzystano w analizie, przedstawia Tab. 9.

Tab. 9. Wartości użyteczności stanów zdrowotnych zaimplementowane w modelu na podstawie badania COU-AA-302 i COU-AA-301.

	Wartość użyteczności	SE
Chorzy w stanie bez progresji		
Użyteczność chorych z mCRPC	0,780	0,124
Przyrost użyteczności związany ze stosowaniem abirateronu	0,021	0,007
Redukcja użyteczności z powodu AE* - abirateron	0,010	0,002
Redukcja użyteczności z powodu AE* - prednizon	0,007	0,001
Chorzy w stanie po progresji		
Użyteczność chorych z mCRPC	0,580	0,007
Leczenie po progresji (wartości redukcji użyteczności stanu zdrowia z powodu AE*)		
Abirateron	-0,028	0,001
Ketokonazol	-0,003	0,000
Enzalutamid	-0,011	0,000
Docetaksel	-0,038	0,001
Kabazytaksel	-0,082	0,004
Mitoksantrone	-0,048	0,003
Cyklofosfamid	0	0,000

* redukcja użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych 3./4. stopnia wynosi 0,065 (SE=0,004); do oszacowania redukcji użyteczności z powodu AR dla poszczególnych terapii wykorzystano odpowiednie częstości zdarzeń niepożądanych (patrz rozdz. 6.2.2.4); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

6.2.2.4 Zdarzenia niepożądane

Występowanie zdarzeń niepożądanych wpływa na całkowite koszty terapii oraz jakość życia związaną ze zdrowiem. Profil bezpieczeństwa może być czynnikiem znacząco różnicującym porównywane opcje terapeutyczne w analizie efektywności i użyteczności kosztów. Stąd w modelu uwzględniono profil bezpieczeństwa związany ze stosowaniem porównywanych terapii.

Występowanie zdarzeń niepożądanych zostało uwzględnione w modelu, jako wzrost zużycia zasobów medycznych, co przekłada się na wzrost kosztów oraz redukcje użyteczności stanów zdrowia.

Wyniki badania COU-AA-302 wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa abirateronu i prednizonu w docelowej populacji chorych. Terapia abirateronem i prednizonem była lepiej tolerowana przez populację docelową w porównaniu do populacji ogólnej. W populacji ITT, częstość zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia związanych z leczeniem była większa w grupie abirateronu w porównaniu z prednizonem (54% vs 44%). Niemniej jednak, zgodnie z wnioskami autorów badania COU-AA-302, wykazano korzystny profil bezpieczeństwa abirateronu, również u chorych przyjmujących lek dłużej niż 2 lata.

Na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano częstość zdarzeń niepożądanych 3./4. stopnia związanych z leczeniem, jakie zaobserwowano w badaniu COU-AA-302 w podgrupie chorych bez objawów i z następującymi parametrami: ECOG=0 i wynik w skali Gleason'a <8 – patrz Tab. 10 (dane dostarczone przez Wnioskodawcę).

W analizie uwzględniono tylko zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Ponadto, w modelu skupiono się na tych zdarzeniach niepożądanych, których częstość różniła się pomiędzy grupą otrzymujących abirateron + prednizon i grupą otrzymujących prednizon + placebo, gdyż różnice te stanowią podstawę analizy farmakoekonomicznej i wpływają na wyniki końcowe.

W modelowaniu uwzględniono również zdarzenia niepożądane powszechnie występujące podczas kolejnych etapów leczenia po progresji choroby m. in. docetakselem, z tym że częstość tych zdarzeń uśredniono a czynnikiem wpływającym na różnice wyników końcowych, jest liczba chorych rozpoczynających II linię leczenia w każdej grupie (abirateron vs prednizon).

W modelu nie szacowano innych specyficznych kosztów zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić dopiero po zakończeniu leczenia abirateronem i/lub prednizonem, tj. po progresji (np. gorączka neutropeniczna). Koszty związane z tymi zdarzeniami są pomijalnie małe ze względu na odsetek chorych, którzy otrzymają daną opcję terapeutyczną.

6.2.2.5 Dalsze leczenie po wystąpieniu progresji

Pacjenci, u których wystąpiła progresja mogą kontynuować leczenie po przerwaniu terapii abirateronem/placebo. Autorzy modelu uwzględnili taką możliwość, wykorzystując wyniki badania COU-AA-302 i dostępne publikacje z wynikami innych istotnych badań klinicznych.

Istotnym jest uwzględnienie takich opcji terapeutycznych, które wg dostępnych dowodów naukowych wydłużają przeżycie całkowite. W modelu uwzględniono więc koszty związane z kolejnymi liniami leczenia, a rodzaj terapii oparto na opinii polskiego eksperta klinicznego. Autorzy modelu założyli, że chorzy z grupy otrzymujących abirateron, po wystąpieniu progresji nie mogą być ponownie poddani terapii tym lekiem, co zostało

zweryfikowane przez polskiego eksperta. Szczegółowe dane nt. opcji terapeutycznych uwzględnionych w stanie po progresji wraz z odsetkami chorych przedstawia Tab. 13.

Długości terapii poszczególnymi opcjami przyjęto na podstawie głównych badań rejestracyjnych dla każdej z opcji terapeutycznych stosowanych w kolejnych liniach leczenia (patrz Tab. 14 w rozdz. 6.2.3.1.2).

Łącznie uwzględnienie terapii po progresji, tj. bez rozbicia na II i kolejne linie chemioterapii jest założeniem upraszczającym analizę.

6.2.2.6 Podsumowanie najważniejszych założeń w zakresie wyników zdrowotnych

Poniżej przedstawiono podsumowanie najważniejszych założeń, które dotyczą parametrów klinicznych wykorzystanych w modelu:

- czas do przerwania terapii w grupie otrzymujących abirateron + prednizon i w grupie otrzymujących placebo + prednizon odpowiada w przybliżeniu czasowi do wystąpienia progresji w każdej z grup, ponieważ w badaniu COU-AA-302 przyczyny przerwania terapii były związane z progresją choroby;
- każdy zgon jest poprzedzony wcześniejszą progresją, co wynika z obserwacji chorych w badaniu COU-AA-302, podczas której nikły odsetek spośród zgonów miał miejsce w dniu przerwania terapii;
- czas wystąpienia progresji jest jednocześnie czasem rozpoczęcia kolejnej terapii; w praktyce klinicznej chorzy cały czas otrzymują leczenie; aby uchwycić to w modelowaniu należałoby przeprowadzić symulacje na poziomie każdego pacjenta, ponieważ w modelu do każdego cyklu przypisane jest prawdopodobieństwo (co nie ma charakteru ciągłego, ale stopniowy) a przejścia do innego stanu następują po zakończeniu cyklu.

6.2.3 Parametry kosztowe

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe. Szczegółowy opis parametrów kosztowych zamieszczono poniżej.

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na wiek chorych (RGK rozpoznaje się zwykle po 65. r.ż.) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem. Ponadto wśród chorych włączonych do badania klinicznego COU-AA-302, niecałe 27% stanowili chorzy w wieku <65 r.ż. (mediana wieku wyniosła 70 lat w grupie otrzymujących prednizon w monoterapii oraz 71 lat w grupie otrzymujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem).

6.2.3.1 Zużycie zasobów

Wykorzystane w analizie dane dotyczące zużycia zasobów pochodzą od eksperta klinicznego. Celem przeprowadzonego badania ankietowego było zebranie opinii i doświadczeń eksperta w dziedzinie onkologii dotyczących zużycia zasobów w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami w Polsce. Istotne z punktu widzenia analizy informacje zebrano przy pomocy wcześniej przygotowanej ankiety, która została podzielona na części zgodnie ze stanami wyróżnionymi w modelu ekonomicznym.

Parametry dotyczące zużycia zasobów w leczeniu chorych na mCRPC wykorzystane w scenariuszu podstawowym określono na podstawie badania ankietowego skierowanego do eksperta w danej dziedzinie - klinicysty z doświadczeniem w leczeniu raka gruczołu krokowego:

- [REDACTED]

6.2.3.1.1 Leczenie przed progresją

Zużycie zasobów w stanie bez progresji jest związane z początkową kwalifikacją do leczenia a następnie z podaniem leków i monitorowaniem skutków terapii. W przypadku chorych otrzymujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem zużycie zasobów w zakresie podania i monitorowania szacowano na podstawie programu lekowego *Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego* (ICD-10 C61), załącznik B.56. do obwieszenia Ministra Zdrowia z 26 sierpnia 2015 i jest to zgodne z opinią eksperta. Pozostałe kategorie uwzględnione w stanie bez progresji przyjęto w oparciu o opinię eksperta. Porównywane interwencje różniły się w zakresie liczby wizyt i odsetka chorych poddawanych poszczególnym badaniom – patrz tabela poniżej.

Tab. 12. Zużycie zasobów przed progresją – opinia eksperta.

Procedura/lek	Abirateron + prednizon		Prednizon		
	Zużycie	Odsetek chorych	Zużycie	Odsetek chorych	
Kwalifikacja do leczenia	Wizyta u lekarza specjalisty: W11, świadczenie spec. 1 typu W12, świadczenie spec. 2 typu W17, świadczenie spec. 7 typu	3	100%	2	100%
	RTG (w ramach świadczenia W12)	2	50%	2	50%
	Echokardiografia (w ramach świadczenia W17)	1	30%	0	0
	USG (w ramach świadczenia W11)	1	40%	1	80%
	Tomografia komputerowa	1	60%	1	30%
	Rezonans magnetyczny	1	5%	0	0
	Scyntygrafia	1	80%	1	80%
	Leki NSAIDs, np. ibuprofen	600-800 mg/d	60%	600-800 mg/d	60%
Monitorowanie	Wizyta u lekarza specjalisty: W11, świadczenie spec. 1 typu (w tym USG) W12, świadczenie spec. 2 typu (w tym RTG) W17, świadczenie spec. 7 typu (w tym echokardiografia)	diagnostyka w programie lekowym		3	96,33% 0,33% 3,33%
	Tomografia komputerowa			1	30%
	Rezonans magnetyczny			1	1%
	Leki ibuprofen			400 mg/d	50%

d – dzień; pc –przezskórne podanie leku; po – doustne podanie leku; iv – dożylnie podanie leku

6.2.3.1.2 Leczenie po progresji

Według opinii eksperta, odsetki chorych otrzymujących poszczególne rodzaje terapii po progresji choroby różniły się pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (tj. abirateronem i prednizonem). Szczegóły związane ze zużyciem zasobów podczas leczenia po progresji przedstawia Tab. 13.

Tab. 13. Zużycie zasobów w stanie po progresji (leczenie II linii) – opinia eksperta.

Procedura/lek	Zużycie	Odsetek chorych	
		Po abirateronie	Po prednizonie
Leki			
Docetaksel	75 mg/m ² pc.; równocześnie 5 mg prednizonu/prednizolonu po, 2 razy na dobę	80%	80%
Ketokonazol	1200 mg/d	5%	10%
Mitoksantron	12 mg/m ² i prednizon 5 mg 2 razy na dobę	5%	5%
Kabazytaksel	25 mg/m ² pc., i.v. co 3 tygodnie, w połączeniu z prednizonem/prednizolonem po, 10 mg/d, podawanym codziennie podczas leczenia	0%*	0%*
Enzalutamid	160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej	5%	5%
Abirateron	1000 mg/d, po	0	70%
Cyklofosamid	50-100 mg/d, leczenie ciągłe	10%	10%
Podanie			
Leki dożylne – hospitalizacja onkologiczna, jednodniowa	w zależności od schematu podania	na	
Monitorowanie			
Hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym	3 hospitalizacje w okresie 3 miesięcy	80%	
Wizyta u lekarza specjalisty			
W11, świadczenie spec. 1 typu (w tym USG, badania krwi, ocena powikłań, nowych objawów)	2	55%	40%
W12, świadczenie spec. 2 typu (w tym RTG)		40%	5%
W17, świadczenie spec. 7 typu (w tym echokardiografia)		5%	
Tomografia komputerowa	1	60%	
Rezonans magnetyczny	1	5%	
Leki przeciwbólowe		60%	
Paracetamol	3 g/d	40%	
Diclofenak	300 mg/d	30%	
Tramadol	100 mg/d	40%	
Morfina	60 mg/d	20%	
* W modelu pominięto możliwość podawania kabazytakselu ze względu na jego znikomy udział wymieniony przez ankietowanego (1%) oraz brak refundacji; d – dzień; pc –przezskórne podanie leku; po – dostne podanie leku; iv – dożylne podanie leku.			

Czas leczenia każdą z uwzględnionych substancji przedstawiono w Tab. 14. Dane pochodzą z głównych badań klinicznych i zostały dostarczone razem z modelem ekonomicznym przez wnioskodawcę.

W modelu pominięto możliwość podawania kabazytakselu ze względu na jego znikomy udział wymieniony przez ankietowanego (1%) oraz brak refundacji.

Tab. 14. Czas leczenia (tygodnie) w stanie po progresji (leczenie II linii).

Lek	Czas terapii (tyg.)
Docetaksel	28,7
Ketokonazol	37,4
Mitoksantron	12,2
Enzalutamid	36,1
Abirateron	34,8
Cyklofosfamid	37,4*

*Założenie – w modelu ekonomicznym dostarczonym przez wnioskodawcę nie uwzględniano leczenia cyklofosfamidem; natomiast na podstawie opinii ekspertów, terapia tym lekiem odbywa się ciągle, stąd przyjęto najdłuższy czas zaimplementowany w modelu, czyli taki sam jak w przypadku leczenia ketokonazolem.

6.2.3.1.3 Opieka końca życia

Opieka końca życia ma miejsce po terapii II linii (czyli leczeniu w stanie po progresji choroby) i w modelu ekonomicznym jest uwzględniona jako ostatni etap terapii przed zgonem (3 m-ce). Rodzaje procedur wraz z liczbą oraz leki wraz z dawkowaniem oraz odsetki chorych, którzy wymagają danego świadczenia przedstawia Tab. 15. Dodatkowo, wg opinii eksperta 50% chorych korzysta z wizyt domowych w ramach opieki hospicyjnej, a 10% wymaga opieki hospicyjnej w warunkach stacjonarnych.

Tab. 15. Zużycie zasobów związane z opieką końca życia – opinia eksperta.

	Procedura/lek	Zużycie	Odsetek chorych
Chemioterapia	Endoksan	50 mg/d, 40 dni	10%
Hormonoterapia	Octan megestrolu	800 mg/d, 70 dni	80%
Radioterapia	Napromieniowanie paliatywne zmian kostnych – teleradioterapia paliatywna, zabieg i hospitalizacja do teleradioterapii - w oddziale radioterapii/ onkologii klinicznej	2 zabiegi i 2 hospitalizacje	70%
Leki przeciwbólowe	Fentanyl – system transdermalny	1,2 mg/d (50 µg/h), leczenie ciągłe	20%
	Tramadol	200 mg, leczenie ciągłe	20%
	Ketoprofen	175 mg, leczenie ciągłe	40%
	Paracetamol + tramadol	37,5 mg chlorowodorku tramadolu, 325 mg paracetamolu na dzień, leczenie ciągłe	5%
	Morfina	60 mg, leczenie ciągłe	10%
	Diklofenak	100 mg/d, leczenie ciągłe	10%
	Oksycontin	100 mg/d, leczenie ciągłe	15%
Glikokortykosteroidy	Deksametazon	4 mg/d, leczenie ciągłe	35%
	Prednizon	10 mg/d, leczenie ciągłe	50%
Bisfosforany	Kwas zoledronowy	4 mg/miesiąc, raz w miesiącu	30%
	Pamidronian	90 mg/miesiąc, raz w miesiącu	20%
	Klodronian	1600 mg/dzień, 30 dni	5%
Leki przeciwwymiotne	Ondansetron	9 mg/d, 2 razy w miesiącu	20%
	Metoklopramid	0,02 mg/d, leczenie ciągłe	5%
d – dzień			

6.2.3.1.4 Leczenie zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia

Występowanie działań niepożądanych 3. i 4. stopnia jest związane ze zużyciem następujących zasobów medycznych: hospitalizacje, wizyty u lekarzy specjalistów, farmakoterapia. Zużycie poszczególnych zasobów różni się w zależności od rodzaju zdarzenia – patrz Tab. 16.

Tab. 16. Zużycie zasobów związane z wystąpieniem działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia – opinia eksperta.

Działanie niepożądane	Procedura/lek	Zużycie	Odsetek chorych (%)
Neutropenia	Wizyta u lekarza specjalisty – W11, świadczenie specjalistyczne 1. typu	2 wizyty	50%
	Hospitalizacja – S05-S07, zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziny	1 hospitalizacja	5%
	Leki: filgrastim (jako najtańszy refundowany G-CSF - założenie)	5 µg/kg m.c./d, 5 dni	50%
Trombocytopenia	Wizyta u lekarza specjalisty – W11, świadczenie specjalistyczne 1. typu	2 wizyty	50%
	Hospitalizacja – S05-S07, zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziny	1 hospitalizacja	10%
	Leki: przetoczenie płytek krwi prednizon/prednizolon	1-2 przetoczenia po 8 jednostek 30 mg, 6 dni	10%
Niedokrwistość	Wizyta u lekarza specjalisty – W11, świadczenie specjalistyczne 1. typu	1 wizyta	50%
	Hospitalizacja – S05-S07, zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziny	1 hospitalizacja	20%
	Leki: przetoczenie KKCz	2 jednostki	25%
Obrzęk	Wizyta u lekarza specjalisty – W11, świadczenie specjalistyczne 1. typu	1 wizyta	25%
	Hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym	1 hospitalizacja	75%
	Leki: furosemid	20 mg/d, 14 dni	100%
Hipokaliemia	Wizyta u lekarza specjalisty – W11, świadczenie specjalistyczne 1. typu	1 wizyta	50%
	Hospitalizacja – K26, zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 hospitalizacja	50%

Działanie niepożądane	Procedura/lek	Zużycie	Odsetek chorych (%)
Nadciśnienie	Wizyta u lekarza specjalisty – W11, świadczenie specjalistyczne 1. typu	1 wizyta	50%
	Hospitalizacja – E86, nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	1 hospitalizacja	20%
	Leki: amlodypina	10 mg/d, 14 dni	50%
Ból stawów	Wizyta u lekarza specjalisty – W11, świadczenie specjalistyczne 1. typu	1 wizyta	80%
	Leki oksykodon, paracetamol,	5 mg co 6 godz., 14 dni, 1 g co 6 godz, 14 dni	80%
Astenia	Wizyta u lekarza specjalisty – W11, świadczenie specjalistyczne 1. typu	1 wizyta	25%
Biegunka	Wizyta u lekarza specjalisty – W11, świadczenie specjalistyczne 1. typu	1 wizyta	50%
	Hospitalizacja – F46, choroby jamy brzusznej	1 hospitalizacja	15%
	Leki: loperamid	2 mg/d, 5 dni	50%
Duszność	Wizyta u lekarza specjalisty – W11, świadczenie specjalistyczne 1. typu	1 wizyta	50%

6.2.3.2 Koszty jednostkowe

Poniżej zestawiono polskie dane kosztowe użyte w parametryzacji modelu.

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych (poza abirateronem w leczeniu przed progresją):
 - dla leków refundowanych przyjęto z obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych na wrzesień-październik 2015²⁷; koszty poszczególnych leków ważono liczbą sprzedanych opakowań na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ z okresu od stycznia 2014 do grudnia 2014²⁸;
 - w przypadku leków nie objętych refundacją korzystano z cen zamieszczonych na stronach indeksie leków Medycyny Praktycznej²⁹; ze względu na brak danych sprzedażowych dla leków nierefundowanych przyjęto średnią arytmetyczną dostępnych opakowań poszczególnych leków;

- cena abirateronu, leczenie przed progresją – wskazanie zgodne z PICO analizy – dane Wnioskodawcy;
- koszty procedur medycznych:
 - hospitalizacja - Zarządzenie Nr 20/2015/DGL³⁰ oraz Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ³¹ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - świadczenia ambulatoryjne – Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia³²;
 - monitorowanie leczenia abirateronem - Zarządzenie Nr 48/2015/DGL;³³
 - opieka paliatywna i hospicyjna – Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.³⁴

6.2.3.3 Porównywane interwencje

6.2.3.3.1 Abirateron

Urzędową cenę zbytu abirateronu (Zytiga, tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) we wnioskowanym wskazaniu przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy na poziomie 14 644,80 PLN (cena zbytu netto: 13 560,00 PLN), przy cenie hurtowej brutto na poziomie 15 377,04 PLN/opak., co jest zgodne z kosztem abirateronu finansowanego w ramach programu lekowego B.56.



koszty związane z zakupem opakowania preparatu Zytiga® w analizie bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka oraz z ich uwzględnieniem.

* Opakowanie abirateronu: 120 tabletek po 250 mg.

Tab. 17. Wysokość refundacji preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) – wariant bez RSS.

Parametr	Wartość	Komentarz
cena zbytu netto, PLN/opak.	13 560,00	obwieszczenie MZ na wrzesień-październik 2015 r. ²⁷
urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	14 644,80	z VAT 8%
cena hurtowa brutto, PLN/opak.	15 377,04	z marżą hurtową 5%
limit finansowania, PLN	15 377,04	koszt związany z zakupem opakowania dla NFZ

Tab. 18. Wysokość refundacji preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) – wariant z RSS.

Parametr	Wartość	Komentarz

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym oraz badaniem COU-AA-302, dawka dobową abirateronu wynosi 1000 mg na dobę, co wiąże się z kosztem:

- 512,5680 PLN w wariantcie bez RSS, oraz

■ [redacted]

Koszt tygodniowy abirateronu uwzględniony w modelu wynosi [redacted] w analizie z RSS i 3 587,98 PLN w analizie bez RSS.

Na koszt terapii abirateronem składa się jeszcze koszt prednizonu podawanego w dawce 10 mg na dobę (patrz Tab. 22).

W leczeniu po progresji uwzględniono cenę abirateronu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka takiego jak opisany powyżej, tj. [redacted] na dobę (patrz Tab. 27).

6.2.3.3.2 Prednizon

Dawka dobową prednizonu wynosi 10 mg, zarówno w przypadku monoterapii jak i terapii skojarzonej z abirateronem. Dostępne w Polsce preparaty prednizonu, objęte refundacją (obwieszczenie MZ na wrzesień-październik 2015²⁷) wraz z ceną, kwotą refundacji oraz wartością sprzedaży za pełny rok 2014 (DGL NFZ²⁸) przedstawiają Tab. 19 i Tab. 20.

Prednizon jest refundowany w ramach grupy limitowej: 82.5, kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednizon. Zakres wskazań objętych refundacją: nowotwory złośliwe; wysokość limitu finansowania – bezpłatny do określonego limitu.

Koszt prednizonu oszacowano na 0,0592 PLN/mg z perspektywy NFZ i 0,0871 PLN/mg z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, co odpowiada kosztowi tygodniowemu

uwzględniony w modelu 4,15 PLN z perspektywy NFZ i 6,09 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Tab. 19. Preparaty prednizonu refundowane w Polsce wraz z liczbą sprzedanych opakowań w 2014 roku.

Preparat	Zawartość opakowania (mg)	Cena detaliczna, PLN/opak.	Wysokość limitu finansowania, PLN/opak.	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN/opak.	Ilość sprzedanych opakowań*
Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.(20)	8,32	1,18	7,14	39 627
Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl. (100)	12,1	5,92	6,18	406 151
Encorton tabl., 5 mg	100 tabl. (500)	29,62	29,62	0	99 203
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt. (200)	20,34	11,85	8,49	384 074
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt. (400)	27,95	23,7	4,25	201 668

*Na podstawie danych NFZ.

Tab. 20. Preparaty prednizonu refundowane w Polsce wraz z oszacowaniem ceny za 1 mg z perspektywy wspólnej i z perspektywy NFZ.

Preparat	Ilość sprzedanych mg	Koszt jednostkowy z perspektywy NFZ, PLN/mg	Koszt jednostkowy z perspektywy NFZ i pacjenta, PLN/mg	Udział w sprzedaży
Encorton, tabl., 1 mg	792 536	0,0590	0,4160	0,0032
Encorton, tabl., 5 mg	40 615 060	0,0592	0,1210	0,1634
Encorton tabl., 5 mg	49 601 500	0,0592	0,0592	0,1996
Encorton, tabl., 10 mg	76 814 760	0,0593	0,1017	0,3091
Encorton, tabl., 20 mg	80 667 320	0,0593	0,0699	0,3246
Koszt ważony udziałem w sprzedaży		0,0592	0,0871	

6.2.3.4 Leczenie przed progresją

Koszty w stanie przed progresją obejmują koszty abirateronu i/lub prednizonu – por. 6.2.3.3; koszty hormonoterapii i leków przeciwbólowych oraz koszty procedur medycznych związanych z kwalifikacją do leczenia i monitorowaniem leczenia, zdarzeniami niepożądanymi, a także prednizonu stosowanego w leczeniu skojarzonym z abirateronem.

W przypadku abirateronu, ze względu na wnioskowane finansowanie w ramach programu lekowego, uwzględniono koszt monitorowania w postaci ryczału za diagnostykę i wizyt monitorujących przebieg terapii (częstość wizyt przyjęta zgodnie z programem lekowym „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”²⁷ oraz założeniem przyjętym w analizie ekonomicznej dla abirateronu stosowanego u chorych z mCRPC po docetakselu, zweryfikowanej przez AOTMiT,^{41,42} tj. co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia a następnie co miesiąc).

Koszty podania abirateronu i prednizonu ze względu na drogę podania (leki doustne) nie generują dodatkowych kosztów. W modelu założono, że leki te będą wydawane podczas monitorowania leczenia.

Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych w obszarze onkologii – por. Tab. 12.

W celu ustalenia kosztów hormonoterapii, obok opinii ekspertów wykorzystano zalecenia Polskiej Unii Onkologii³⁵ – w modelu założono, że hormonoterapię stosuje się ciągle w trakcie leczenia chorych z mCRPC (przed i po progresji) i chorzy mogą otrzymywać jedną z następujących substancji czynnych: goserelina, leuprorelina, tryptorelina (analogi/agoniści LHRH) lub degareliks (antagonista LHRH).

Koszty procedur medycznych przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia³⁰⁻³⁴ oraz obwieszczenie Ministra Zdrowia, Załącznik B.56.²⁷ – wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ³⁶. Koszty leków przypisano na podstawie obowiązującej listy refundacyjnej²⁷ przy czym ceny preparatów wazono liczbą sprzedanych dawek w roku 2014.²⁸ Ceny leków nier refundowanych pochodzą z indeksu leków Medycyny Praktycznej.²⁹

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel, który dołączono do raportu.

Koszt kwalifikacji do leczenia (koszt jednorazowy) przyjęty w modelu oszacowano na 703,74 PLN z perspektywy NFZ i 706,45 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta dla abirateronu oraz na 502,35 PLN z perspektywy NFZ i 505,07 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta dla prednizonu. Miesięczny koszt monitorowania leczenia oszacowano na 221,00 PLN z obu perspektyw w przypadku abirateronu oraz na 82,30 PLN z perspektywy NFZ i 84,72 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta dla prednizonu (patrz Tab. 21). Koszt dodatkowej wizyty monitorującej przebieg terapii, uwzględnianej w modelu zgodnie z częstością wg programu lekowego, oszacowano na 104,00 PLN. W przeliczeniu na cykl (tydzień) koszt monitorowania wynosi 50,83 z obu perspektyw w przypadku abirateronu oraz 18,93 PLN z perspektywy NFZ i 19,48 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta dla prednizonu.

Koszt hormonoterapii stosowanej zarówno w stanie bez progresji, jak i w stanie i po progresji, przyjęto na 64,97 PLN z perspektywy NFZ i 66,05 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Koszt tygodniowy prednizonu stosowanego w leczeniu skojarzonym z abirateronem wyniósł 4,15 PLN z perspektywy NFZ i 6,09 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (patrz Tab. 22).

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, z uwzględnieniem częstości z badania klinicznego (por. Tab. 10) oraz kosztów jednostkowych leczenia zdarzeń niepożądanych (por. Tab. 30), oszacowano na 94,79 PLN z perspektywy NFZ i 96,19 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta dla abirateronu oraz 43,44 PLN z perspektywy NFZ i 44,37 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta dla prednizonu (patrz Tab. 23).

Tab. 21. Leczenie przed progresją – koszty procedur medycznych (PLN/30 dni)

Procedura/lek	Wartość punktowa	Koszt punktu	Łączny koszt po uwzględnieniu zużycia zasobów		Źródło	
			Abirateron	Prednizon		
Kwalifikacja do leczenia						
Wizyty u specjalisty (w tym USG)	W11, świadczenie spec. 1 typu 5.30.00.0000011	3,50	10,00	70,00	35,00	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
RTG	W12, świadczenie spec. 2 typu 5.30.00.0000012	7,00	10,00	49,00	70,00	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
Echokardiografia	W17, świadczenie spec. 7 typu 5.30.00.0000017	10,00	10,00	30,00	0,00	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
TK	TK 02.7220.072.02	48,75	8,60	251,55	125,78	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
MRI	MRI 02.7250.072.02	73,50	8,60	31,61	0,00	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
Scyntygrafia	Narządowa 5.03.00.0000012 Całego ciała 5.03.00.0000020	35,00	9,66	270,48	270,48	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
Leki	Ibuprofen	PLN/mg NFZ Chory+NFZ	0,1307 0,4536	1,10 3,81	1,10 3,81	Obwieszczenie MZ
RAZEM	NFZ Chory + NFZ			703,74 706,45	502,35 505,07	suma
Monitorowanie						
Wizyta monitorująca przebieg terapii	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, 5.08.07.0000004	2,00	52,00	104,00	-	Zarządzenie Nr 48/2015/DGL
Diagnostyka w programie Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	5.08.08.0000063	51,00	52,00	221,00	-	Zarządzenie Nr 48/2015/DGL
Wizyty u specjalisty (w tym USG)	W11, świadczenie spec. 1 typu 5.30.00.0000011	3,50	10,00	-	101,15	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
RTG	W12, świadczenie spec. 2 typu 5.30.00.0000012	7,00	10,00	-	0,70	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ

Procedura/lek	Wartość punktowa	Koszt punktu	Łączny koszt po uwzględnieniu zużycia zasobów		Źródło	
			Abirateron	Prednizon		
Echokardiografia	W17, świadczenie spec. 7 typu 5.30.00.0000017	10,00	10,00	-	10,00	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
TK	TK 02.7220.072.02	48,75	8,60	-	125,78	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
MRI	MRI 02.7250.072.02	73,50	8,60	-	6,32	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
Leki	Ibuprofen	PLN/mg NFZ Chory+NFZ	0,0653 0,2268	-	2,94 10,21	Obwieszczenie MZ
RAZEM prednizon	NFZ Chory + NFZ			-	82,30 84,72	suma

Tab. 22. Tygodniowy koszt leczenia skojarzonego w oparciu o Obwieszczenie MZ.

Preparat	Koszt dawki dobowej z perspektywy NFZ, PLN/dawkę*	Koszt dawki dobowej z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, PLN/dawkę*	Ilość sprzedanych dawek*	Koszt tygodniowy z perspektywy NFZ, PLN/tydz.	Koszt tygodniowy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, PLN/tydz.
Hormonoterapia:					
Goserelina	9,27	9,38	3 087 288	na	na
Leuprorelina	9,17	9,35	8 316 878	na	na
Tryptorelina	9,23	9,38	3 905 492	na	na
Dagareliks	19,95	20,05	107 925	na	na
Koszt ważony hormonoterapii	9,28**	9,44**	na	64,97	66,05
Prednizon	0,59	0,87	na	4,15	6,09

* w oparciu o ceny z Obwieszczenia MZ z uwzględnieniem sprzedaży wg danych NFZ za pełny rok 2014 i DDD wg WHO lub dawkowaniem zgodnym z Charakterystyką Produktów Leczniczych; ** koszt ważony w oparciu o koszt i udział gosereliny, leuproreliny, tryptoreliny i dagareliksu; na – nie dotyczy (ang. *not applicable*).

Tab. 23. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.

Terapia	Częstości zdarzeń niepożądanych	Koszty zdarzeń niepożądanych	Koszt z perspektywy NFZ, PLN	Koszt z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, PLN
Abirateron	Por. Tab. 10	Por. Tab. 30	94,79	96,19
Prednizon	Por. Tab. 10	Por. Tab. 30	43,44	44,37

6.2.3.5 Leczenie po progresji

Koszty w stanie po progresji obejmują koszty terapii wymienionych przez ankietowanego i innych leków stosowanych w skojarzeniu (leki przeciwbólowe i prednizon oraz hormonoterapia – por. 6.2.3.4), koszty podania oraz koszty monitorowania leczenia. Oszacowania zostały przeprowadzone z wykorzystaniem danych dotyczących zużycia zasobów medycznych, zebranych w ankiecie skierowanej do eksperta klinicznego w obszarze onkologii – por. Tab. 13.

Dodatkowo koszt terapii w kolejnych liniach leczenia jest szacowany z uwzględnieniem czasu leczenia, który przyjęto na podstawie badań klinicznych – patrz Tab. 14 oraz częstości zdarzeń niepożądanych 3./4. stopnia – patrz Tab. 11 – wartości zaimplementowane w modelu ekonomicznym.

W modelu pominięto możliwość podawania kabazytakselu ze względu na jego znikomy udział wymieniony przez ankietowanego (1%) oraz brak refundacji.

Koszty podania uwzględniono w przypadku leków podawanych dożylnie, tj. docetakselu i mitoksantronu. Podanie w przypadku pozostałych leków, podawanych doustnie, nie generują dodatkowych kosztów. W modelu założono, że leki te będą wydawane podczas monitorowania leczenia.

Koszty procedur medycznych przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia³⁴ – wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ.³⁶ Koszty leków przypisano na podstawie obowiązującej listy refundacyjnej²⁷ przy czym ceny preparatów ważono liczbą sprzedanych dawek w roku 2014.²⁸ Ceny leków nierefundowanych pochodzą z indeksu leków Medycyny Praktycznej.²⁹

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel, który dołączono do raportu.

Koszt miesięczny monitorowania (hospitalizacje, wizyty i badania diagnostyczne oraz leki przeciwbólowe) oszacowano na 256,44 PLN perspektywy NFZ i 289,80 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, niezależnie od terapii – por. Tab. 24, Tab. 25 i Tab. 26.

Koszt hormonoterapii stosowanej zarówno w stanie bez progresji, jak i w stanie i po progresji, przyjęto na 64,97 PLN z perspektywy NFZ i 66,05 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Koszt tygodniowy prednizonu stosowanego w leczeniu skojarzonym z terapią po progresji wyniósł 4,15 PLN z perspektywy NFZ i 6,09 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (patrz Tab. 22).

Koszt terapii po progresji uwzględniony w modelu oszacowano na 17 824,99 PLN z perspektywy NFZ i 17 866,36 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w przypadku kolejnych linii leczenia po abirateronie oraz na 61 075,94 PLN z perspektywy NFZ i 61 156,24 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w przypadku kolejnych linii leczenia po prednizonie. Na koszt ten składa się koszt zakupu leków i ich podania (por.

Tab. 27) z uwzględnieniem udziału leków w kolejnych liniach leczenia zgodnie z badaniem ankietowym oraz leczenia zdarzeń niepożądanych (por. Tab. 28).

Tab. 24. Leczenie po progresji – koszty procedur medycznych (PLN/30 dni).

Procedura		Wartość punk-towa, pkt	Koszt punktu, PLN/pkt	Łączny koszt po uwzględnieniu zużycia zasobów, PLN/m-ąc	Źródło
Hospitalizacja	hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach 5.08.05.0000176	3,00	52,00	124,80	Zarządzenie Nr 20/2015/DGL
Wizyty u specjalisty (w tym USG)	w11, świadczenie spec. 1 typu 5.30.00.0000011	3,50	10,10	6,42	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
RTG	w12, świadczenie spec. 2 typu 5.30.00.0000012	7,00	10,10	9,33	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
Echokardiografia	w17, świadczenie spec. 7 typu 5.30.00.0000017	10,00	10,10	1,67	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
Badania tomografii komputerowej (TK)	TK 02.7220.072.02	45,88	8,60	83,85	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
Badania rezonansu magnetycznego (RM)	MRI 02.7250.072.02	72,50	8,60	10,54	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ
RAZEM	236,60				suma

Tab. 25. Leczenie po progresji – koszty leków przeciwbólowych (PLN/ 30 dni).

Lek	Koszt PLN/mg, NFZ	Koszt PLN/mg, chory + NFZ	Łączny koszt po uwzględnieniu zużycia zasobów*, PLN/ 30 dni NFZ	Chory + NFZ
Paracetamol	-	0,0012		
Diclofenak	0,0026	0,0062	19,84	53,20
Tramadol	0,0073	0,0078		
Morfina	0,0477	0,0499		

* dawek dobowych i udziału leków wg ankietowanego.

Tab. 26. Koszty monitorowania uwzględnione w modelu.

Składowa kosztu po progresji	Koszt miesięczny z perspektywy NFZ, PLN	Koszt miesięczny z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, PLN
Hospitalizacje, wizyty i badania diagnostyczne	236,60	236,60
Leki przeciwbólowe	19,84	53,20
Monitorowanie łącznie	256,44	289,80

Tab. 27. Leczenie po progresji – koszty zakupu i podania leków.

Lek	Koszt PLN/m g, NFZ	Koszt PLN/m g, chory + NFZ	Źródło	Dawka dobową, mg*	Koszt podania, PLN*	Koszt dawki dobowej, PLN		Koszt tygodniowy, PLN/tydz.	
						NFZ	Chory + NFZ	NFZ	Chory + NFZ
Docetaksel	6,59	6,59	Obwieszczenie MZ	7,43	17,33	66,29	66,29	464,00	464,00
Ketokonazol	0,002	0,005	Obwieszczenie MZ	1 200,00	-	2,78	5,59	19,45	39,13
Mitoksantaron	33,31	33,31	Zarządzenie Nr 20/2015/DGL, 5.08.05.0000037	1,19	17,33	56,93	56,93	398,49	398,49
Enzalutamid	3,20	3,20	w oparciu o cenę abirateronu***	160,00	-	512,57	512,57	3 587,98	3 587,98
Abirateron	0,25	0,25	██████████ ██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Cyklofosfamid	0,04	0,04	Obwieszczenie MZ	75,00	-	2,64	2,64	18,50	18,50

* z uwzględnieniem dawkowania wg badania ankietowego; ** koszty podania zgodnie z opisem w tekście dotyczą leków dożylnych i zostały przypisane w oparciu o Zarządzenie Nr 20/2015/DGL, kod produktu 5.08.05.0000175, *** lek nie znalazł się jeszcze w wykazie leków refundowanych, ale założono jego finansowanie w przyszłości ze względu na rekomendację Prezesa Agencji; jego cenę oszacowano w oparciu o cenę abirateronu przy uwzględnieniu DDD w opakowaniach tych leków – Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją enzalutamidu w ramach zmodyfikowanego istniejącego programu lekowego B.56 „w ramach istniejącej grupy limitowej zawierającej octan abirateronu i wydawania go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia do tych ponoszonych przy leczeniu octanem abirateronu”³⁷; **** z uwzględnieniem RSS zgodnie z opisem w rozdz. 6.2.3.3.1.

Tab. 28. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych po progresji.

Terapia	Częstości zdarzeń niepożądanych	Koszty zdarzeń niepożądanych	Koszt z perspektywy NFZ, PLN	Koszt z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, PLN
Docetaksel	Por. Tab. 11	Por. Tab. 30	391,47	396,53
Ketokonazol	Por. Tab. 11	Por. Tab. 30	46,60	48,25
Mitoksantron	Por. Tab. 11	Por. Tab. 30	686,42	695,10
Enzalutamid	Por. Tab. 11	Por. Tab. 30	46,60	48,25
Abirateron	Por. Tab. 11	Por. Tab. 30	111,44	114,48
Cyklofosfamid	Por. Tab. 11	Por. Tab. 30	0	0

Tab. 29. Koszty leczenia po progresji uwzględnione w modelu*.

Terapia	Koszt z perspektywy NFZ, PLN**	Koszt z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, PLN**
Po abirateronie	17 824,99	17 866,36
Po prednizonie	61 075,94	61 156,24

* tj. koszty zakupu leków (por. Tab. 27) i ich podania oraz leczenia zdarzeń niepożądanych (por. Tab. 28);

** z uwzględnieniem udziału leków w kolejnych liniach leczenia zgodnie z badaniem ankietowym.

6.2.3.6 Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia

W poniższej tabeli zebrano koszty leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj. 3. lub 4. stopnia, jakie zaobserwowano w subpopulacji pacjentów badania C0U-AA-302 (chorzy bez objawów albo z objawami o niewielkim nasileniu).

Dane dotyczące zużycia zasobów medycznych, zostały zebrane w ankiecie skierowanej do eksperta klinicznego w obszarze onkologii.

Koszty hospitalizacji, wizyt, zabiegów i in. przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia^{31,32} – wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ.³⁶ Koszty leków przypisano na podstawie obowiązującej listy refundacyjnej²⁷ przy czym ceny preparatów ważono liczbą sprzedanych dawek w okresie styczeń-listopad 2014.²⁸ Ceny leków nier refundowanych pochodzą z indeksu leków Medycyny Praktycznej.²⁹

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel, który dołączono do raportu.

Koszty zdarzeń niepożądanych zostały przypisane terapiom stosowanym w stanie bez progresji i w stanie po progresji z uwzględnieniem częstości zdarzeń niepożądanych dla konkretnych terapii – częstości patrz Tab. 10 i Tab. 11, koszt patrz Tab. 23 i Tab. 28.

Tab. 30. Koszty łączne leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia (PLN).

Zdarzenie niepożądane	Łączny koszt w PLN	
	NFZ	Chory + NFZ
Neutropenia	1 140,56	1 154,49
Trombocytopenia	267,43	267,93
Niedokrwistość	353,29	353,29
Obrzęk	1 100,85	1 101,59
Hipokaliemia	745,50	745,50
Nadciśnienie	851,82	853,86
Ból stawów	52,49	111,01
Astenia	8,75	8,75
Biegunka	259,62	259,93
Duszność	17,50	17,50
Nudności	0,00	0,00

6.2.3.7 Opieka końca życia

Koszty opieki końca życia szacowano z wykorzystaniem danych dotyczących zużycia zasobów medycznych, które zostały zebrane w ankiecie skierowanej do eksperta klinicznego w obszarze onkologii – por. Tab. 15. Na koszty opieki końca życia składają się koszty procedur medycznych (por. Tab. 31) i koszty leków (por. Tab. 32).

Koszty procedur medycznych przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia^{31,34} – wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ.³⁶ Koszty leków przypisano na podstawie obowiązującej listy refundacyjnej²⁷ przy czym ceny preparatów ważono liczbą sprzedanych dawek w roku 2014 (okres styczeń-grudzień).²⁸ Ceny leków nierefundowanych pochodzą z indeksu leków Medycyny Praktycznej.²⁹

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel, który dołączono do raportu.

Koszt opieki końca życia uwzględniony w modelu oszacowano na 9 490,95 PLN z perspektywy NFZ i 9 619,98 z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (por. Tab. 33).

Tab. 31. Opieka końca życia – koszty procedur medycznych (PLN/90 dni).

Procedura	Źródło kosztu	Wartość punktowa	Koszt punktu	Łączny koszt po uwzględnieniu zużycia zasobów
Radioterapia				
Radioterapia kości, zabieg	Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ: 5.07.01.0000021 (Teleradioterapia paliatywna)	52	52	3 785,60
Hospitalizacja	Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ: 5.52.01.0001440 (Hospitalizacja do teleradioterapii > 17 r.ż.)	3	52	218,40
Opieka hospicyjna				
Hospicjum stacjonarne	Hospicjum stacjonarne, 5.15.00.0000075	222,76	1	1 951,38
Hospicjum domowe	Hospicjum domowe, 5.15.00.0000002	47,67	1	2 087,95

Tab. 32. Opieka końca życia – koszty leków (PLN/90 dni).

Lek		Koszt PLN/mg, NFZ	Koszt PLN/mg, chory + NFZ	Łączny koszt po uwzględnieniu zużycia zasobów NFZ	Chory + NFZ
Chemioterapia	Cyklofosfamid	0,0352	0,0352	7,05	7,05
Hormonoterapia	Octan megestrolu	0,0143	0,0150	642,68	672,55
Leki przeciwbólowe	Fentanyl – system transdermalny	1,6564	2,2789	35,78	49,22
	Tramadol	0,0073	0,0078	26,31	27,97
	Ketoprofen	0,0018	0,0049	11,21	30,87
	Paracetamol +tramadol*	0,2953	0,3054	1,33	1,37
	Morfina	0,0477	0,0499	25,78	26,95
	Diklofenak	0,0026	0,0062	2,37	5,61
	Oksykodon	0,1093	0,1230	147,60	166,11
Glikokortykosteriody	Deksametazon	0,9863	1,1508	124,27	145,00
	Prednizon	0,0592	0,0871	26,66	39,17
Bisfosfoniany	Kwas zoledronowy	29,3465	30,8712	105,65	111,14
	Pamidronian	4,9590	4,9965	267,79	269,81
	Klodronian	0,0075	0,0076	17,88	18,13
Leki przeciwwymiotne	Ondansetron	0,4887	0,5269	5,28	5,69
	Metoklopramid	-	0,0218	-	0,002

* Cena za 1 tabletkę, tj. tramadol 37,5 mg + paracetamol 325 mg; źródło kosztów leków – obwieszczenie MZ²⁷ z uwzględnieniem sprzedaży za styczeń-listopad 2014²⁸ poza kosztem metoklopramidu (lek nierefundowany), który przyjęto w oparciu o indeks leków Medycyny Praktycznej.²⁹

Tab. 33. Opieka końca życia – koszt całkowity uwzględniony w modelu (PLN/90 dni).

	NFZ	Chory + NFZ
Procedury i inne świadczenia medyczne		8 043,32
Leki	1 447,63	1 576,65
RAZEM	9 490,95	9 619,98

6.2.3.8 Podsumowanie parametrów kosztowych

W poniższej tabeli zestawiono w postaci agregatów główne koszty uwzględnione w modelu.

Tab. 34. Parametry kosztowe (PLN) – podsumowanie.

Kategoria kosztu	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości – koszty zwiększone o 20%		Analiza wrażliwości – koszty zmniejszone o 20%	
	NFZ	Chory + NFZ	NFZ	Chory + NFZ	NFZ	Chory + NFZ
Abirateron (koszt tygodniowy)		3 587,98 (z RSS/bez RSS)	nie dotyczy		nie dotyczy	
Prednizon (koszt tygodniowy)	4,15	6,09	nie dotyczy		nie dotyczy	
Kwalifikacja do leczenia abirateronem (koszt jednorazowy)	703,74	706,45	844,48	847,74	562,99	565,16
Kwalifikacja do leczenia prednizonem (koszt jednorazowy)	502,35	505,07	602,82	606,08	401,88	404,05
Monitorowanie – abirateron (koszt 1 wizyty uwzględnianej w modelu z częstością wg programu lekowego)	104,00	104,00	124,80	124,80	83,20	83,20
Monitorowanie – abirateron (koszt tygodniowy)	50,83	50,83	60,99	60,99	40,66	40,66
Monitorowanie – prednizon (koszt tygodniowy)	18,93	19,48	22,71	23,38	15,14	15,59
Hormonoterapia w stanie bez progresji i po progresji (koszt tygodniowy)	64,97	66,05	77,96	79,26	51,97	52,84
Leczenie działań niepożądanych 3./4. stopnia – abirateron (koszt tygodniowy)	94,79	96,19	113,74	115,43	75,83	76,95

Kategoria kosztu	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości – koszty zwiększone o 20%		Analiza wrażliwości – koszty zmniejszone o 20%	
	NFZ	Chory + NFZ	NFZ	Chory + NFZ	NFZ	Chory + NFZ
Leczenie działań niepożądanych 3./4. stopnia – prednizon (koszt tygodniowy)	43,44	44,37	52,13	53,25	34,75	35,50
Leczenie po progresji – po abirateronie (koszt na jednego leczonego)	17 824,99	17 866,36	21 389,99	21 439,63	14	14
Leczenie po progresji – po prednizonie (koszt na jednego leczonego)	61 075,94	61 156,24	73 291,13	73 387,49	48	48
Monitorowanie leczenia po progresji	256,44	289,80	307,73	347,77	205,15	231,84
Opieka końca życia (koszt jednorazowy)	9 490,95	9 619,98	11 389,14	11 543,97	7 592,76	7 695,98

6.3 Dyskontowanie

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dla analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% wyników zdrowotnych.¹

Wartości stopy dyskontowej są przedmiotem analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów).

6.4 Walidacja modelu

6.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

6.4.1.1 Strategia wyszukiwania

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych modeli oceniających opłacalność leczenia abirateronem w skojarzeniu z prednizonem lub prednizololem w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.³⁸ Bazę danych *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>) przeszukano używając następujących słów kluczowych: „abiraterone”, „zytiga”.

Wyszukiwania nie ograniczono do konkretnej jednostki chorobowej, populacji ani komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 18.08.2015 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (D.M./K.B., W.W.).

Tab. 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla abirateronu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 18.08.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	188 182
#2	Cost allocation [MH]	1 956
#3	Cost-benefit analysis [MH]	62 493
#4	Cost control [MH]	29 565
#5	Cost savings [MH]	9 250
#6	Cost of illness [MH]	19 097
#7	Cost sharing [MH]	3 720
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	188 182
#9	abiraterone[nm]	231
#10	abiraterone[tw]	804
#11	Zytiga[tw]	18
#12	'17-(3-pyridyl)androsta-5,16-dien-3beta-ol'[tw]	0
#13	CB-7598[tw]	1
#14	CB7598[tw]	1
#15	CB 7598[tw]	1
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	806
#17	#8 AND #16	13

Tab. 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla abirateronu w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 18.08.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	67 843
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	108 203
#3	'Cost of illness'/exp	15 109
#4	'Cost control'/exp	52 681
#5	'Cost minimization analysis'/exp	2 682
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	223 061
#7	abiraterone/exp	1 355
#8	abiraterone:ab,ti	1 4219
#9	Zytiga:ab,ti	33
#10	'17-(3-pyridyl)androsta-5,16-dien-3beta-ol':ab,ti	0
#11	CB-7598:ab,ti	1
#12	CB7598:ab,ti	1
#13	'CB 7598':ab,ti	1
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 or #12 OR #13	2 018
#15	#6 AND #14	71

Tab. 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla abirateronu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 18.08.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	23 894
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	16
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	17 173
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	1 223
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	950
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 183
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	41
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	23 894
#9	(abiraterone):ti,ab,kw	90
#10	(Zytiga):ti,ab,kw	3
#11	(17-(3-pyridyl)androsta-5,16-dien-3beta-ol):ti,ab,kw	0
#12	(CB-7598):ti,ab,kw	0
#13	(CB7598):ti,ab,kw	0
#14	(CB 7598):ti,ab,kw	0
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	90
#16	#8 AND #15	2

Tab. 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla abirateronu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 18.08.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Abiraterone	12
#2	Zytiga	1
#3	#1 OR #2	12

Tab. 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla abirateronu w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 18.08.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Abiraterone	3
#2	Zytiga	0

6.4.1.2 Wyniki przeglądu

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 18 sierpnia 2015 r. zidentyfikowano 12 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM³⁹/PRISMA⁴⁰, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na poniższym schemacie.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 opublikowaną analizę ekonomiczną i 2 raporty HTA oceniające stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Żadna z odnalezionych publikacji nie dotyczyła docelowej populacji chorych ze stopniem sprawności 0 wg ECOG oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona.

Spis publikacji włączonych oraz wykluczonych z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych przedstawiono w aneksie.

Badanie Gong 2014 dotyczyło oceny kosztów-efektywności abirateronu i sipuleucelu-T w porównaniu z prednizonem u chorych bezobjawowych z mCRPC, przed leczeniem docetakselem. Analizę przeprowadzono z perspektywy społecznej w USA. Wykorzystano model Markowa obejmujący trzy stany zdrowotne: choroba stabilna, progresja choroby i zgon. Wiek wejściowy do modelu wynosił 70 lat, a długość cyklu 1 miesiąc. Dane dotyczące przeżycia i odsetki zdarzeń pochodzą z opublikowanych badań klinicznych (COU-AA-302²² i IMPACT¹³; oba leki wykazują korzyści kliniczne w porównaniu z placebo). Wartości użyteczności przyjęto w oparciu o dane literaturowe. Wyniki były mierzone jako średnie i inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności oraz zysk netto (ang. *Net Monetary Benefit*, NMB).

- Średnie współczynniki kosztów-efektywności (ang. *average cost-effectiveness ratio*, ACER) wyniosły: 114 tys. USD/QALY dla abirateronu, 85 tys. USD/QALY dla sipuleucelu-T i 31 tys. USD/QALY dla prednizonu.
- Inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności oszacowano na: 389 tys. USD/QALY dla abirateronu i 547 tys. USD/QALY dla sipuleucelu-T w porównaniu z placebo (tj. prednizonem w monoterapii).
- Jednokierunkowe analizy wrażliwości wykazały, że model był najbardziej wrażliwy na zmiany przeżycia całkowitego lub wartości użyteczności.

Zarówno abirateron jak i sipuleucel-T związane są z wyższymi kosztami w porównaniu z prednizonem w leczeniu chorych bezobjawowych z mCRPC nieleczonych docetakselem.

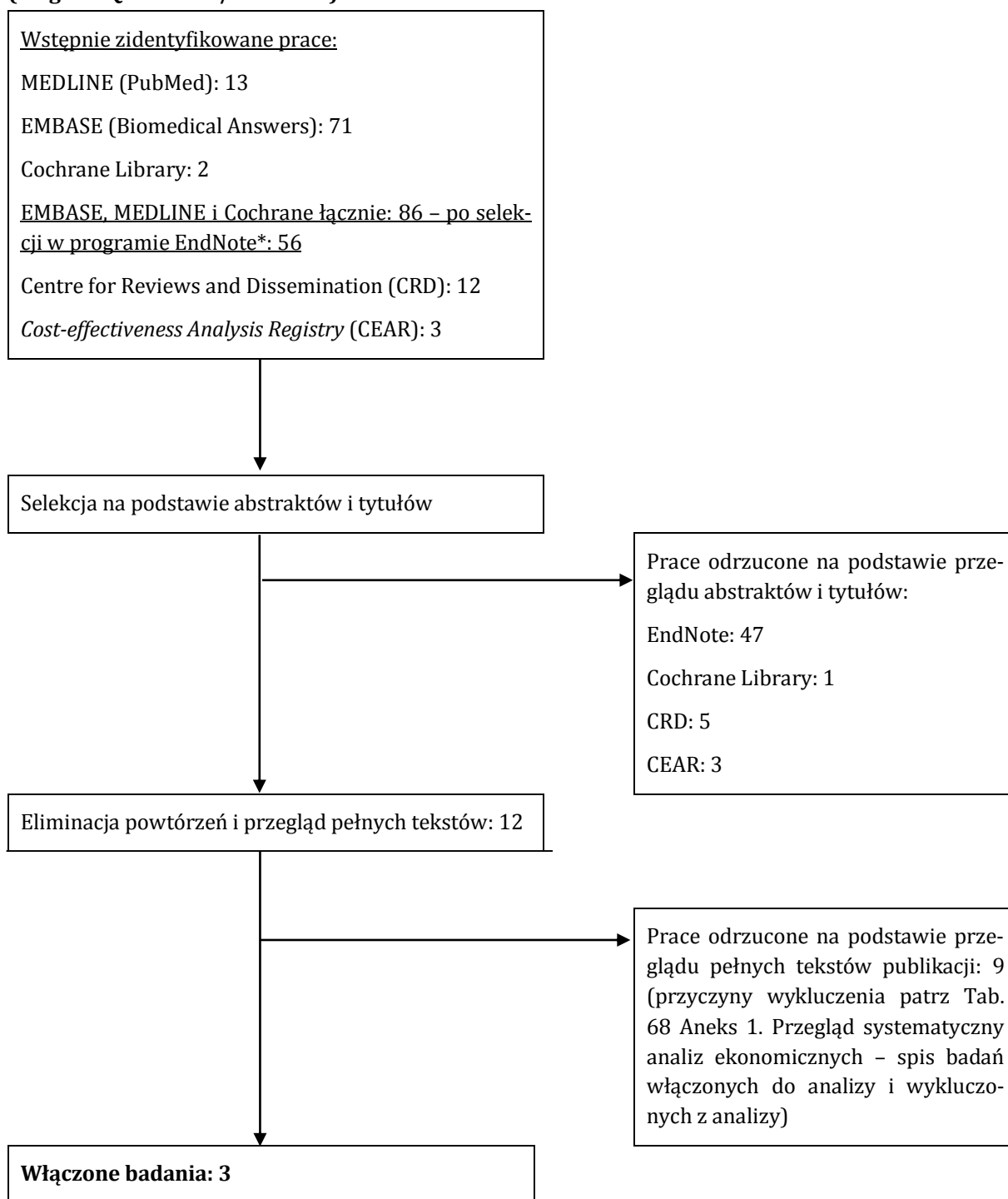
Raport Riemsma 2013 (NIHR) dotyczy abirateronu w leczeniu chorych z mCRPC nieleczonych wcześniej chemioterapią. W analizie ekonomicznej dotyczącej porównania abirateronu z BSC, którą opisano w raporcie, wykorzystano model symulacji zdarzeń dyskretnych (ang. *discrete-event simulation*, DES). Chorzy w modelu byli śledzeni do wieku 100 lat, który uznano za odpowiadający horyzontowi dożywnotniemu. Chorzy, którzy przerywali leczenie aktywne przed docetakselem lub mieli progresję choroby, byli monitorowani w fazie BSC przed rozpoczęciem leczenia docetakselem. Po fazie leczenia docetakselem chorzy byli monitorowani w fazie BSC w kierunku wystąpienia progresji, a następnie mogli być leczeni abirateronem (jeśli leczenie to było właściwe; chorzy leczeni abirateronem przed docetakselem nie mogli być powtórnie leczeni docetakselem). Wartości użyteczności w analizie podstawowej oparto na danych ankietowych z populacji pacjentów w UK.

- Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności dla abirateronu w porównaniu z BSC oszacowano na: 46 722 GBP (abirateron z związany był z większymi kosztami i większym uzyskiem QALY w porównaniu z BSC, różnica pomiędzy terapiami wyniosła odpowiednio 26 404 GBP i 0,57 QALY).
- W scenariuszu uwzględniającym brak PAS (*Patient Access Scheme*) oraz wartości użyteczności w oparciu o badanie kliniczne (mapowanie wyników przedstawionych w badaniu w kwestionariuszu FACT-P) ICER wyniósł ponad 50 tys. GBP/QALY. We wszystkich pozostałych scenariuszach ICER był mniejszy od 50 tys. GBP/QALY.
- Jednokierunkowe analizy wrażliwości wykazały, że model był najbardziej wrażliwy na zmiany wyjściowej wartości użyteczności po leczeniu hormonalnym oraz dyskutowanie efektów zdrowotnych.
- W przypadku analizy podstawowej przeprowadzonej przez *Evidence Review Group* (ERG) ICER oszacowano na 57 688 GBP/QALY.

Publikacja Simpson 2015 stanowi podsumowanie dokumentacji złożonej do NICE dla sipuleucelu-T w leczeniu chorych bezobjawowych lub z minimalnymi objawami z mCRPC, w ramach której porównywano sipuleucel-T z BSC i abirateronem. W przypadku porównania pośredniego sipuleucelu-T z abirateronem wykorzystano wyniki 2 badań: 1

dla sipuleucelu-T (D9902B) i 1 dla abirateronu (COU-AA-302). Ze względu na różnice pomiędzy badaniami w odniesieniu do wcześniejszego stosowania chemioterapii do analizy włączono jedynie chorych nieleczonych wcześniej chemioterapią. Przeżycie całkowite u tych chorych nie różniło się istotnie pomiędzy lekami (HR=0,94 [95%CI: 0,69; 1,28], p=0,70). Wyniki porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością (inne komparatory w badaniach). W modelu przyjęto horyzont dożywotni i stopę dyskontową 3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych (QALY). Wartości użyteczności przyjęto w oparciu o dane literaturowe. Model śledził odsetek pacjentów przebywających w obrębie różnych stanów zdrowotnych w czasie w cyklach miesięcznych i dlatego pod wieloma względami był podobny do modelu Markowa lub modelu przejść między stanami. Jednakże model ten uwzględniał parametryczne krzywe przeżycia, a nie macierz przejścia zwykle związaną z modelami Markowa/przejść między stanami. Leczenie sipuleucelem-T, BSC lub abirateronem było prowadzone do momentu progresji choroby, po czym chorzy leczeni było docetakselem. Zgodnie z wynikami analizy sipuleucel-T zdominował leczenie abirateronem, tj. związany był z mniejszymi kosztami (5 954 GBP/pacjenta) i niewielkim uzyskiem w odniesieniu do QALY (0,023). Wyniki te związane były ze znaczną niepewnością – zmiana czasu leczenia AA skutkowała inkrementalnym współczynnikiem ICER na poziomie 369 810 GBP/QALY. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazywały na położenie kosztów i QALY we wszystkich czterech kwadrantach wykresu typu *scatter plot*. Zgodnie z wynikami tej analizy prawdopodobieństwo, iż sipuleucel-T będzie terapią dominującą w odniesieniu do abirateronu wyniosło jedynie 46%, a prawdopodobieństwo, iż ICER będzie poniżej 30 000 GBP/QALY – 59%. Zgodnie z oceną przeprowadzoną przez *Evidence Review Group* (ERG) porównanie pośrednie sipuleucelu-T z abirateronem związane jest z szeregiem ograniczeń w związku z brakiem badania typu *head-to-head* porównującego te terapie. Co więcej w modelu przyjęto równoważne krzywe przeżycia dla czasu do leczenia docetakselem i czasu do stosowania leczenia opioidami, co powoduje niedoszacowanie korzyści z leczenia abirateronem obserwowanych w badaniu COU-AA-302 i w związku z tym związane jest z potencjalnym błędem na korzyść sipuleucelu-T. Również średni czas leczenia abirateronem w modelu był dłuższy niż średni czas do leczenia docetakselem, co oznacza, że albo pierwszy z nich był przeszacowany, albo drugi niedoszacowany, co może skutkować błędnymi wynikami na korzyść sipuleucelu-T. W modelu przyjęto także równoważne wartości utraty użyteczności i miesięczne odsetki wystąpienia zdarzeń niepożądanych pomimo tego, iż abirateron jest związany z odmiennym profilem bezpieczeństwa i czas trwania zdarzeń niepożądanych. Wyniki analizy uzupełniającej przeprowadzonej przez ERG również były na korzyść sipuleucelu-T w porównaniu z abirateronem, jednakże różnica w kosztach i QALY pomiędzy terapiami związana była z dużą niepewnością.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla abirateronu (diagram QUOROM³⁹/PRISMA⁴⁰).



* wstępna selekcja w programie EndNote polegała na odrzuceniu prac bez autorów lub abstraktów, w innych językach niż angielski, niemiecki, francuski i polski oraz duplikatów.

6.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

6.4.2.1 Strategia wyszukiwania

Podczas wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia korzystano z filtru przedstawionego w opublikowanym na stronie internetowej AOTMiT dokumencie *Zytiga® (abirateron) w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. Kraków 2012.*⁴¹ Metodyka przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia została pozytywnie oceniona przez AOTMiT⁴².

Wyszukiwanie badań dotyczących użyteczności zostało przeprowadzone we wspomnianym powyżej dokumencie dnia 12 kwietnia 2012 roku w następujących systemach baz danych:

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

Poszukiwano badań, w których pomiarów użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru lub na podstawie oszacowań ekspertów, dla zdefiniowanych w niniejszym modelu stanów zdrowotnych występujących w populacji pacjentów z opornym na kastrację lub przerzutowym rakiem gruczołu krokowego. Nie włączano badań, w których nie podano końcowych indeksów użyteczności oraz abstraktów konferencyjnych. Do oceny włączono publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim, nie zastosowano natomiast ograniczeń czasowych.⁴¹

Ze względu na odnaleziony przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przeprowadzony z datą odcięcia do 12 kwietnia 2012 r.⁴¹ w niniejszej analizie przeprowadzono aktualizację wyszukiwania badań z datą odcięcia od 01.11.2011 r do 18.08.2015 r.

Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby przedstawiono w poniższych tabelach, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) oraz *The Cochrane Library*. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (D.M./K.B., W.W.).

Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 18.08.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	prostate or prostatic	173 828
#2	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma OR adenocarcinoma OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	3 560 398
#3	utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain"	350 807
#4	Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short from 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utilit* Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB	62 264
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	259
#6	#5 Publication date from 2011/11/01	79

Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (Biomedical Answers) do dnia 18.08.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'prostate'/exp OR prostatic	94 423
#2	neoplasm* OR cancer* OR 'carcinoma'/exp OR 'adenocarcinoma'/exp OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	4 267 204
#3	utilit* OR 'quality of life'/exp OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'qaly'/exp OR 'health related quality of life'/exp OR hrqol OR 'health gain'	482 090
#4	euroqol OR 'eq 5d' OR 'short form 36'/exp OR 'sf 36'/exp OR 'short from 6d' OR 'sf 6d' OR 'time trade off' OR tto OR 'standard gamble' OR sg OR 'health utility index' OR 'health utilities index' OR hui OR hui2 OR hui3 OR 15d OR 'quality of well being' OR qwb	221 063
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	95
#5	#5 AND [embase]/lim	94
#6	#6 AND [1-11-2011]/sd	55

Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy The Cochrane Library do dnia 18.08.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	prostate or prostatic	11 994
#2	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma OR adenocarcinoma OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	114 590
#3	utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain"	52 968
#4	Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short from 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utilit* Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB	15 775

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	163
#6	#5 Publication Date from 2011	65

6.4.2.2 Wyniki przeglądu

Dnia 18.08.2015 r. odnaleziono 19 badań opisujących wartości użyteczności stanów zdrowia w zaawansowanym/przerzutowym raku gruczołu krokowego.

Spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 2.

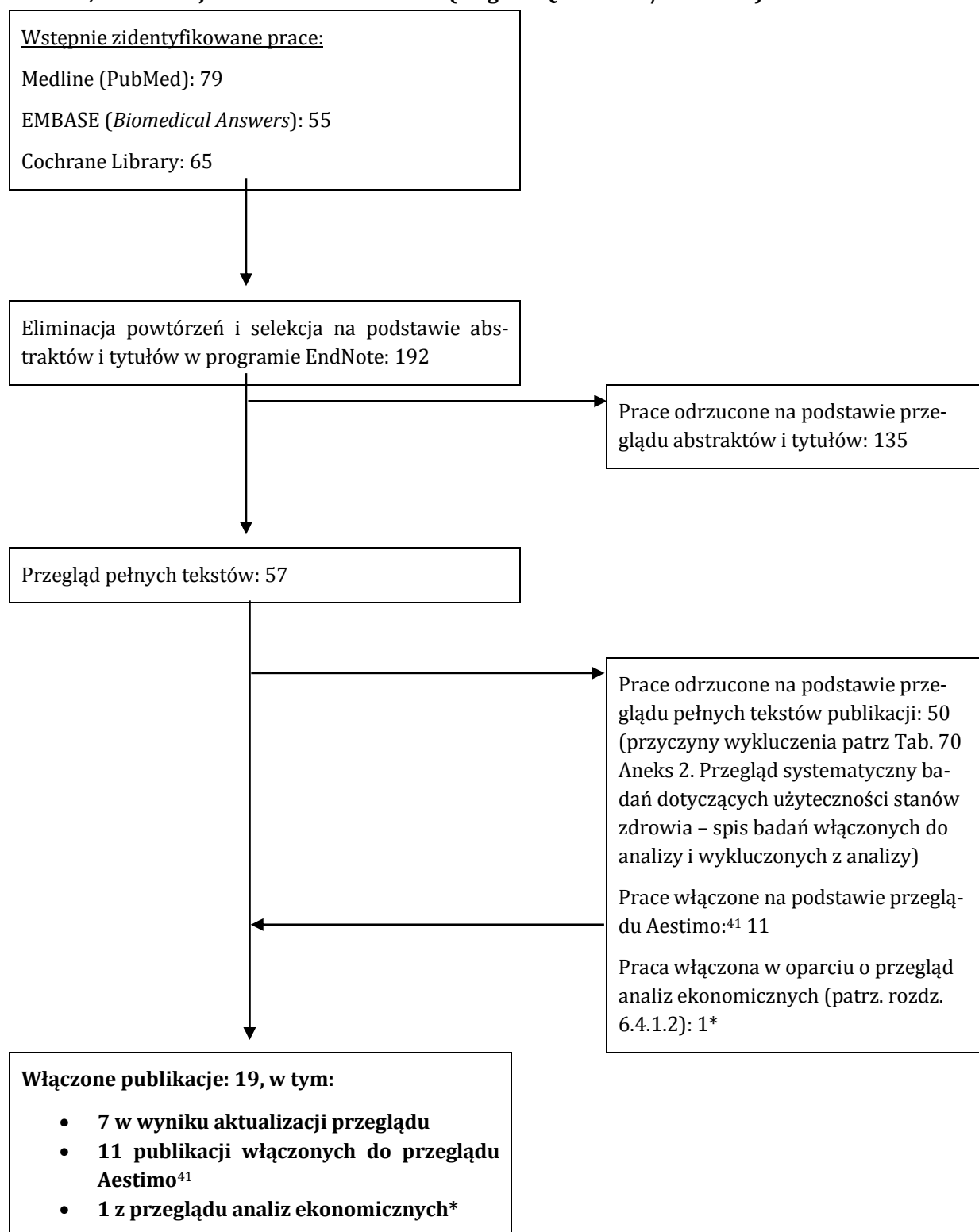
W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia w zaawansowanym/przerzutowym raku gruczołu krokowego pochodzące z odnalezionych badań. Obserwowane różnice w odnalezionych wartościach użyteczności mogą wynikać z różnych metod pomiaru oraz różnych populacji chorych włączonych do badań. Odnalezione badania były także zróżnicowane pod względem osób, które wypełniały kwestionariusz (lekarze, chorzy, partnerki chorych).

Użyteczności w populacji chorych z opornym na kastrację (hormonoopornym) rakiem gruczołu krokowego opisano w publikacjach: Gong 2014,⁴³ Bahl 2015,⁴⁴ Lorient 2015,⁴⁵ Mowatt 2013,⁴⁶ Skaltsa 2014,⁴⁷ Stopeck 2012,⁴⁸ Sullivan 2007,⁴⁹ Volk 2004⁵⁰ oraz Wu 2007.⁵¹ Wartości użyteczności w zaawansowanym/przerzutowym hormonoopornym/opornym na kastrację raku gruczołu krokowego w odnalezionych badaniach wahają się w granicach 0,55 (ocena mężczyzn w badaniu Volk 2004) do 0,85 (badanie Lorient 2015).

Jedną z odnalezionych publikacji – Gong 2014 – stanowiła ocenę kosztów-efektywności abirateronu i sipuleucelu-T w porównaniu z prednizonem u chorych bezobjawowych z mCRPC, przed leczeniem docetakselem, tj. w populacji odpowiadającej całkowitej populacji badania COU-AA-302. W publikacji Gong 2014 uwzględniono te same stany zdrowotne co w niniejszej analizie: w stanie stabilnym (bez progresji) przyjęto użyteczność 0,76, a w stanie po progresji – 0,65 dla abirateronu (i sipuleucelu-T) oraz 0,58 dla prednizonu. Zmniejszenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (przy uwzględnieniu częstości ich występowania z badań klinicznych) oszacowano na -0,008 dla abirateronu (i sipuleucelu-T) oraz na -0,004 na prednizonu.

Pomimo odnalezienia badań opisujących wartości użyteczności w przerzutowym opornym na kastrację raku gruczołu krokowego, w analizie wykorzystano wartości użyteczności oszacowane w badaniu COU-AA-302 dla docelowej populacji chorych, które stanowią najbardziej wiarygodne dane w analizowanej populacji chorych. Szczegółowy opis metod oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w badaniu klinicznym COU-AA-302 przedstawiono w rozdziale 6.2.2.3. Wartości z badania Gong 2014 wykorzystano w ramach analizy wrażliwości.

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, aktualizacja do dnia 18.08.2015 r. – (diagram QUOROM³⁹/PRISMA⁴⁰).



* w przypadku drugiej publikacji (raport HTA Riemsma 2013) spełniającej kryteria włączenia do przeglądu analiz ekonomicznych wartości użyteczności są zaczerpnięte.

Tab. 43. Użyteczności oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności			
Bahl 2015	EQ-5D-3L	chorzy z mCRPC: - przed leczeniem kabazytaksemem - po 10 cyklach leczenia	wartości odczytane z wykresu: 0,70 0,82			
Bennet 1997	TTO	choroba stabilna wczesna progresja choroby, zaawansowany przerzutowy RGK	ocena lekarzy (N=47)	pacjentów ze zlokalizowanym RGK (N=27)	pacjentów z przerzutowym RGK (N=17)	
			0,92*	0,88*	0,78*	
			0,83*	0,53*	0,58*	
			0,42*	0,05*	0,05*	
Chapman 1998	TTO	przerzutowy RGK (N=29)	stan łagodny	0,76		
			umiarkowany	0,64		
			zaawansowany	0,29		
Diels 2014	EQ-5D	chorzy z mCRPC	nieleczeni chemioterapią	0,70		
			w trakcie leczenia chemioterapią	0,66		
			po chemioterapii	0,60		
			łącznie	0,66		
Farkkila 2014	EQ-5D, 15D	przerzutowy RGK (N=30)	EQ-5D (N=28)	15D (N=30)		
			0,551	0,694		
Frosch 2001	QWB	przerzutowy RGK lub progresja choroby (N=bd)	0,56			
Gong 2014	brak danych	choroba stabilna (stan bez progresji)	0,76			
		po progresji w przypadku ramienia abirateronu lub sipuleucelu-T	0,65			
		po progresji w przypadku ramienia prednizonu	0,58			
Krahn 2003	SG, RS, HUI 3, QWB	przerzutowy RGK (N=31)	PORPUS-U _{SG}	HUI 3	PORPUS-U _{RS}	QWB
			0,85	0,81	0,75	0,62

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu		Wartości użyteczności	
Loriot 2015	EQ-5D	chorzy z mCRPC: - przed leczeniem - po 61 tyg. leczenia		enzalutamid: 0,85 0,78**	placebo: 0,84 0,74**
Mowatt 2013	TTO	przerzutowy hormonooporny RGK		0,635	
Sandblom 2004	EQ-5D	czas pozostały do zgonu:	16-12 mies. 12-8 mies. 8-4 mies. 4-0 mies.	0,58 0,59 0,56 0,45	
Sennfalt 2004	EQ-5D	zaawansowany RGK, leczony paliatywnie	poziom bólu#:	brak (N=64) umiarkowany (N=123) ciężki (N=10)	0,828 0,646 -0,004
Skaltsa 2014	EQ-5D	przerzutowy oporny na kastrację RGK (N=236)		0,688	
Stewart 2005	SG	zaawansowany RGK	przerzuty bezobjawowe (N=46) przerzutowy (N=54)	0,67 0,25	
Stopeck 2012	EQ-5D, TTO	zaawansowany hormonooporny RGK – wartość wyjściowa redukcja użyteczności związaną z wystąpieniem SREs		0,680 0,150	
Sullivan 2007	EQ-5D	przerzutowy hormonooporny RGK	wartość wyjściowa po 3 mies. obserwacji po 6 mies. obserwacji po 9 mies. obserwacji	0,635 0,5644 0,5762 0,5549	
Torvinen 2013	EQ-5D, 15D	przerzutowy RGK – leczenie onkologiczne (N=89) przerzutowy RGK – leczenie paliatywne (N=19)		EQ-5D 0,74 0,59	15D 0,80 0,67

Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami
– analiza ekonomiczna

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności		
Volk 2004	TTO	przerzutowy hormonooporny RGK (N=bd)	Mężczyźni	partnerki	pary
			0,55	0,66	0,62
Wu 2007	EQ-5D	przerzutowy hormonooporny RGK	0,635		

TTO – metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*); EQ-5D – *EuroQoL 5-Dimension*; QWB – kwestionariusz ogólny używany do oceny jakości życia (ang. *quality of well-being scale*); SG – metoda loterii (ang. *standard gamble*); RS – metoda skali wartościowania (ang. *rating scale*); PORPUS – *Patient Oriented Prostate Utility*; HUI – indeks użyteczności zdrowia (ang. *Health Utilities Index*); * mediana; ** obliczone jako różnica wartości początkowej i zmniejszenia użyteczności w okresie 61 tyg. leczenia; # na podstawie odpowiedzi na pytanie dotyczące oceny nasilenia bólu z kwestionariusza EQ-5D; SREs – zdarzenia związane z układem kostno-szkieletowym (ang. *skeletal-related events*).

6.4.2.3 Użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

W publikacjach zidentyfikowanych podczas przeglądu systematycznego nie odnaleziono oszacowań utraty użyteczności dla zdarzeń niepożądanych 3./4. stopnia uwzględnionych w modelu. Poszukiwaną wartość spadku użyteczności oszacowano w badaniu COU-AA-302 (szczegółowy opis w rozdziale 6.2.2.3).

W celu porównania uwzględnionej w modelu wartości spadku użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych 3./4. stopnia (0,065 na podstawie wyników badania COU-AA-302) autorzy modelu poszukiwali dodatkowo badań dotyczących oceny jakości życia związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w populacjach chorych z innymi nowotworami. Odnaleziono 8 badań (Negreiro 2008,⁵² Lloyd 2006,⁵³ Beusterien 2010,⁵⁴ Ossa 2007,⁵⁵ Grutters 2010,⁵⁶ Doyle 2008,⁵⁷ Nafees 2008,⁵⁸ Swinburn 2010⁵⁹) przeprowadzonych w różnych populacjach chorych i wykorzystujących różne metody pomiaru użyteczności. Wartości spadku użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych były zróżnicowane w odnalezionych badaniach. Nie odnaleziono wartości spadku użyteczności dla zdarzeń niepożądanych takich jak: trombocytopenia, hipokaliemia, obrzęk.

Przyjęta w modelu wartość spadku użyteczności (0,065) jest zgodna z zakresem zmienności wartości dla zdarzeń niepożądanych 3./4. stopnia odnalezionych w innych publikacjach. Biorąc pod uwagę heterogeniczność dostępnych danych, pozostałe źródła nie wydają się być bardziej wiarygodne.

Tab. 44. Użyteczności związane z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Negreiro 2008	Lloyd 2006	Beusterien 2010	Ossa 2007	Grutters 2010	Doyle 2008	Nafees 2008	Swinburn 2010
Metoda pomiaru użyteczności	EQ-5D	SG	SG	TTO	EQ-5D	SG	VAS, SG	TTO
Populacja; stopień ZN	NSCLC; bd	MBC; stopnia 3./4.	CLL; bd	Anemia związana z chemioterapią	NSCLC; bd	NSCLC; ciężkie ZN	NSCLC; bd	MRCC; stopnia 3
Biegunka	0,126	0,103					0,0468	0,261
Nudności	0,136						0,04802	0,255
Wymioty		0,103					0,04802	
Neutropenia	0,127						0,08973	
Gorączka neutropeniczna	0,257	0,15					0,09002	
Neuropatia	0,145							
Zmęczenie		0,115					0,07346	0,204
Astenia		0,115						
Trombocytopenia								
Anemia			0,09	0,25-0,38				0,119
Bóle stawów						0,069		
Hipokaliemia								
Obrzęk								
Nadciśnienie								0,153
Duszność					0,29	0,05		

EQ-5D – *EuroQoL 5-Dimension*; SG – metoda loterii (ang. *standard gamble*); TTO – metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*); ZN – zdarzenia niepożądane; NSCLC – nie drobnokomórkowy rak płuca (ang. *Non-Small Cell Lung Cancer*); MBC – przerzutowy rak piersi (ang. *Metastatic Breast Cancer*); CLL – przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*); MRCC – przerzutowy rak nerkowokomórkowy (ang. *Metastatic Renal Cell Carcinoma*).

6.5 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.^{1,2}

Stabilność wyników scenariuszy analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 6.5.1), i probabilistyczną analizę (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 6.5.2).

6.5.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych. Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: horyzont czasowy analizy, koszty uwzględnione w modelu, rozkłady przyjęte dla OS i PFS, użyteczności stanów zdrowia oraz wzrost użyteczności związany z leczeniem i spadek użyteczności stanu zdrowia związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, a także parametry kosztowe.

Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów).

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości testowano 10- i 5-letni horyzont czasowy tak jak w przypadku analizy złożonej do NICE, dotyczącej abirateronu w leczeniu mCRPC u chorych nieleczonych wcześniej chemioterapią.⁶

W ramach przeprowadzonej analizy zbadano również wpływ przyjęcia rozkładu log-logistycznego zamiast Weibulla dla OS i PFS jako związanego z najlepszą wartością AIC w ramieniu abirateronu (poza rozkładem Weibulla) - por. Tab. 3 i Tab. 4.

Brak formalnych udokumentowanych zakresów dla parametrów kosztowych wynika z metodyki badania kosztów. Koszty oszacowano w ramach badania ankietowego (patrz rozdz.6.2.3). Dlatego też określenie zmienności parametrów kosztowych jest możliwe jedynie w ramach arbitralnych założeń. Koszty (inny niż koszt zakupu abirateronu w I linii i prednizonu) odchyłono o $\pm 20\%$ w celu pokrycia zakresu możliwych wartości.

Takie samo podejście zastosowano w ocenie wpływu parametrów dotyczących użyteczności stanów zdrowotnych na końcowe wyniki analizy. W przypadku parametrów określających wzrost (związany z leczeniem abirateronem) lub spadek (wystąpienie zdarzeń niepożądanych) zbadano ich wpływ na wyniki analizy poprzez pominięcie ich w analizie

(tj. wyzerowanie zmian użyteczności dla tych parametrów). Dodatkowo zbadano wpływ alternatywnych wartości użyteczności z odnalezionego badania Gong 2014 (patrz rozdz. 6.4.2.2).

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w Tab. 45, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej (patrz rozdz. 6.2).

Tab. 45. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość parametru przed zmianą – BC	Wartość parametru po zmianie - SA
Dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (wytyczne AOTMiT,, patrz rozdz. 6.3)	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych – SA 1A 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów – SA 1B 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych – SA 1C (wytyczne AOTMiT, patrz rozdz. 6.3)
Horyzont czasowy	20-letni (horyzont dożywotni, patrz rozdz. 4)	5-letni (SA 2A) 10-letni (SA 2B) (zgodnie z dokumentacją złożoną do NICE, ⁶ patrz rozdz. 4)
Odchylenie wszystkich kosztów poza kosztem zakupu abirateronu w I linii i prednizonu	Por. 6.2.3.8	BC +20% (SA 3A) - por. 6.2.3.8 BC -20% (SA 3B) - por. 6.2.3.8 (założenie arbitralne, przyjęte z powodu możliwych niewielkich wahań w zużyciu zasobów oraz kosztów w kolejnych Obwieszczeniach MZ lub Zarządzeniach NFZ)
Rozkład przyjęty dla OS (dla abirateronu i prednizonu)	Weibulla – zgodnie z zaleceniami NICE ²⁵ (por. rozdz. 6.2.2.1)	log-logistyczny (SA 4) - jako związany z najlepszą wartością AIC w ramieniu abirateronu (poza rozkładem Weibulla), por. Tab. 3
Rozkład przyjęty dla PFS (dla abirateronu i prednizonu)	Weibulla – analogicznie jak dla OS (por. rozdz. 6.2.2.2)	log-logistyczny (SA 5) - jako związany z najlepszą wartością AIC w ramieniu abirateronu, por. Tab. 4
Użyteczność chorych z mCRPC (stan bez progresji)	0,780 (por. rozdz. 6.2.2.3)	BC +20% (SA 6A) -0,936 BC -20% (SA 6B) - 0,624 (założenie arbitralne)
Przyrost użyteczności związany ze stosowaniem abirateronu	0,021 (por. rozdz. 6.2.2.3)	0 (SA 7) - założenie arbitralne konserwatywne
Użyteczność chorych z mCRPC (stan po progresji)	0,580 (por. rozdz. 6.2.2.3)	BC +20% (SA 8A) -0,696 BC -20% (SA 8B) - 0,464 (założenie arbitralne)
Redukcja użyteczności z	0,065 (por. rozdz. 6.2.2.3)	0 (SA 9) - założenie arbitralne

Scenariusz analizy wrażliwości - Wartość parametru przed zmianą – BC Wartość parametru po zmianie - SA

powodu zdarzeń niepożądanych 3./4. stopnia

Alternatywne wartości użyteczności	stan bez progresji: 0,780	stan bez progresji: 0,760
	stan po progresji: 0,58 (dla abirateronu i prednizonu)	stan po progresji: 0,65 dla abirateronu i 0,58 dla prednizonu
	redukcja użyteczności z powodu AE* - abirateron: -0,010	redukcja użyteczności z powodu AE* - abirateron: -0,008
	redukcja użyteczności z powodu AE* - prednizon: -0,007	redukcja użyteczności z powodu AE* - prednizon: -0,004
	(por. rozdz. 6.2.2.3)	(SA 10; Gong 2014, por. rozdz. 6.4.2.2)

6.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przeprowadzonej we wszystkich głównych 4 wariantach analizy, przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia i zakres obejmujący percentyle: 2,5 i 97,5) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim abirateron jest kosztowo-efektywny przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY/LYG – oś pozioma.

6.6 Analiza progowa

Analiza progowa (analiza graniczna, ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań², w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy z podstawową ceną abirateronu oraz analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **119 577 PLN/QALY**⁶⁰. Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

7 Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS

Poniżej zestawiono wyniki analiz przeprowadzonych z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na obniżeniu ceny zbytu netto o [REDACTED]

[REDACTED] szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 6.2.3.3.1.

Dla wszystkich porównań przedstawiono wyniki analizy podstawowej i wariantów analizy wrażliwości (deterministycznej i probabilistycznej, opis patrz rozdz. 6.5). Przeprowadzono również analizę progową dla wariantów analizy deterministycznej (tj. analizy podstawowej i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości, opis patrz rozdz. 6.6).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz w postaci kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanego dzięki stosowaniu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z monoterapią prednizonem.

7.1 Perspektywa NFZ

7.1.1 Wyniki analizy

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki dotyczące kosztów stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem oraz prednizonu w monoterapii w 20-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ.

Koszty całkowite stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem wyniosły [REDACTED] patrz Tab. 46. Koszty całkowite stosowania prednizonu w monoterapii wyniosły 85 339 PLN.

Największy wpływ na różnicę w kosztach całkowitych pomiędzy porównywanymi terapiami ma koszt nabycia analizowanych substancji czynnych, zarówno w stanie bez progresji, jak i w stanie po progresji.

Tab. 46. Zestawienie kosztów: abirateron vs prednizon. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS.

	Abirateron + prednizon, PLN	Prednizon, PLN
Koszt zakupu abirateronu/prednizonu w stanie bez progresji	████████	███
Dodatkowe leki (hormonoterapia i/lub prednizon)*	████████	██████
Monitorowanie oraz kwalifikacja w stanie bez progresji	██████████	██████
Zdarzenia niepożądane 3./4. stopnia w stanie bez progresji	█████	██████
Monitorowanie w stanie po progresji**	█████	██████
Koszt terapii w stanie po progresji***	███████ ██████	██████
Opieka końca życia	█████	██████
Koszty całkowite	██████████	██████

* hormonoterapii w stanie bez progresji i po progresji, prednizonu w stanie bez progresji w ramieniu abirateronu oraz w stanie po progresji; ** w tym leki przeciwbólowe; *** koszt leków i ich podania oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

Leczenie z zastosowaniem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z prednizonem w monoterapii prowadzi do wzrostu QALY o 0,56, oraz wzrostu LYG o 0,58 przy wzroście kosztów całkowitych ██████████ – patrz Tab. 47.

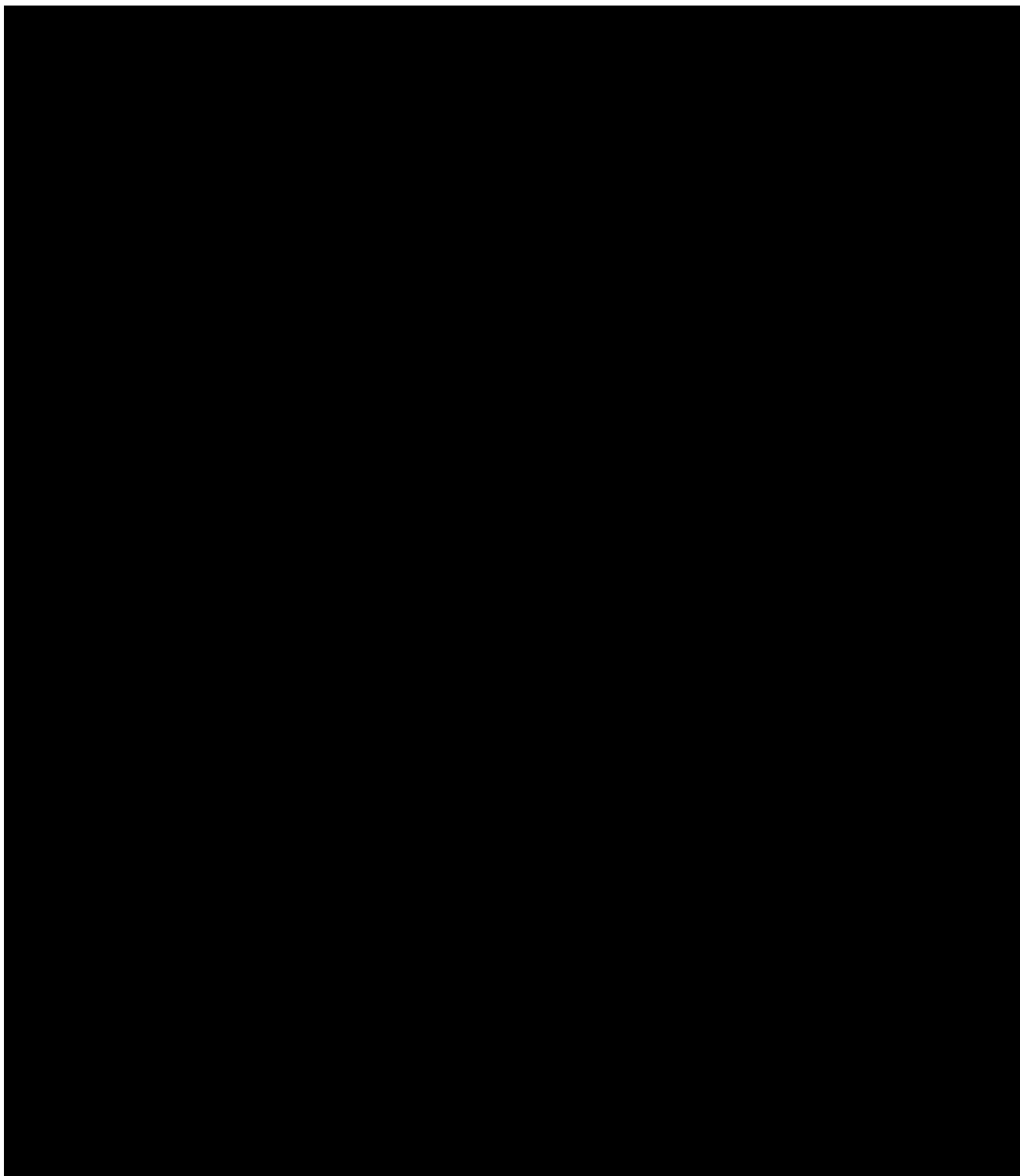
██
 ██
 ██

██
 ██

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

7.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

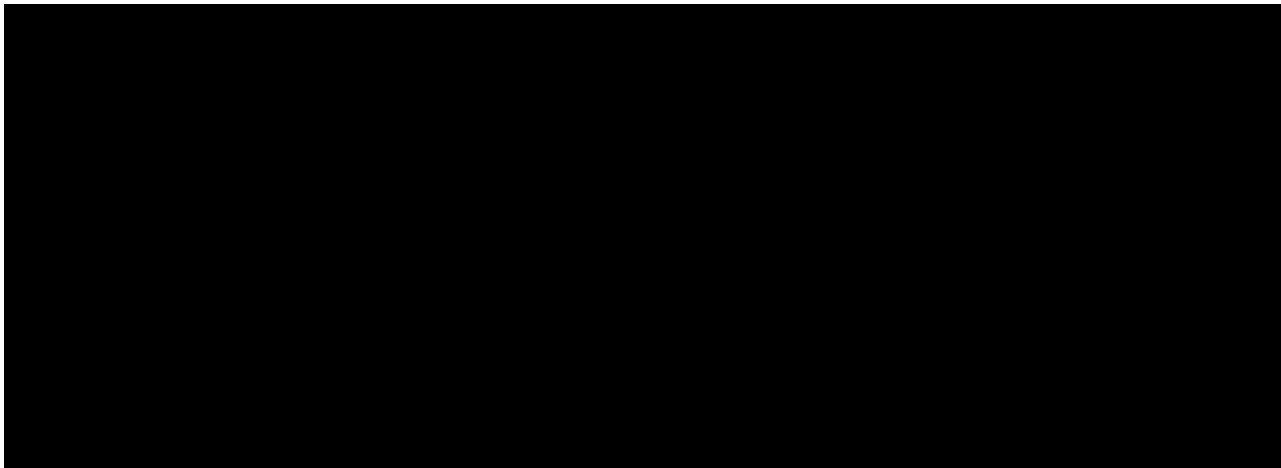
Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.5.1.



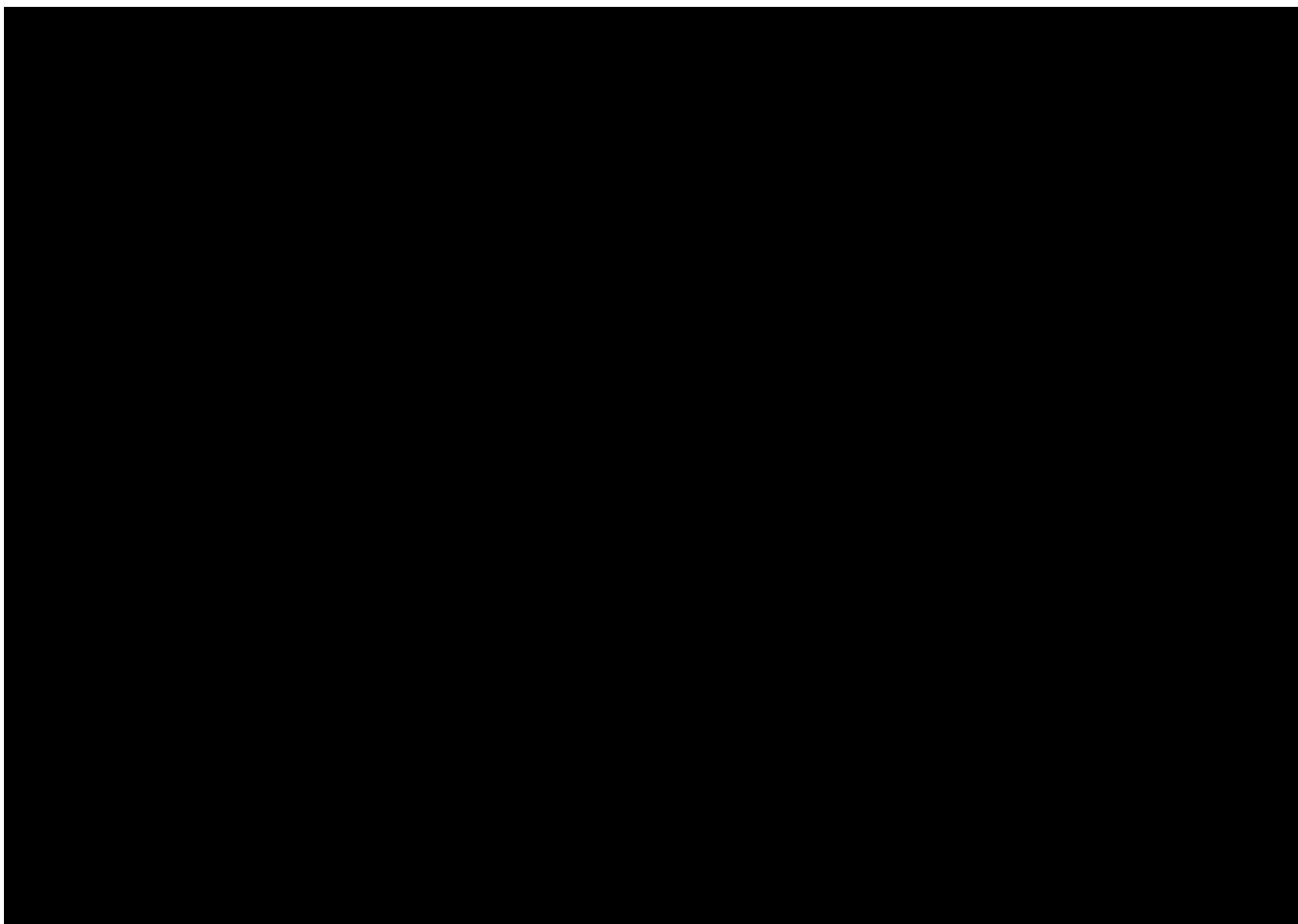
7.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block consisting of five horizontal black bars]

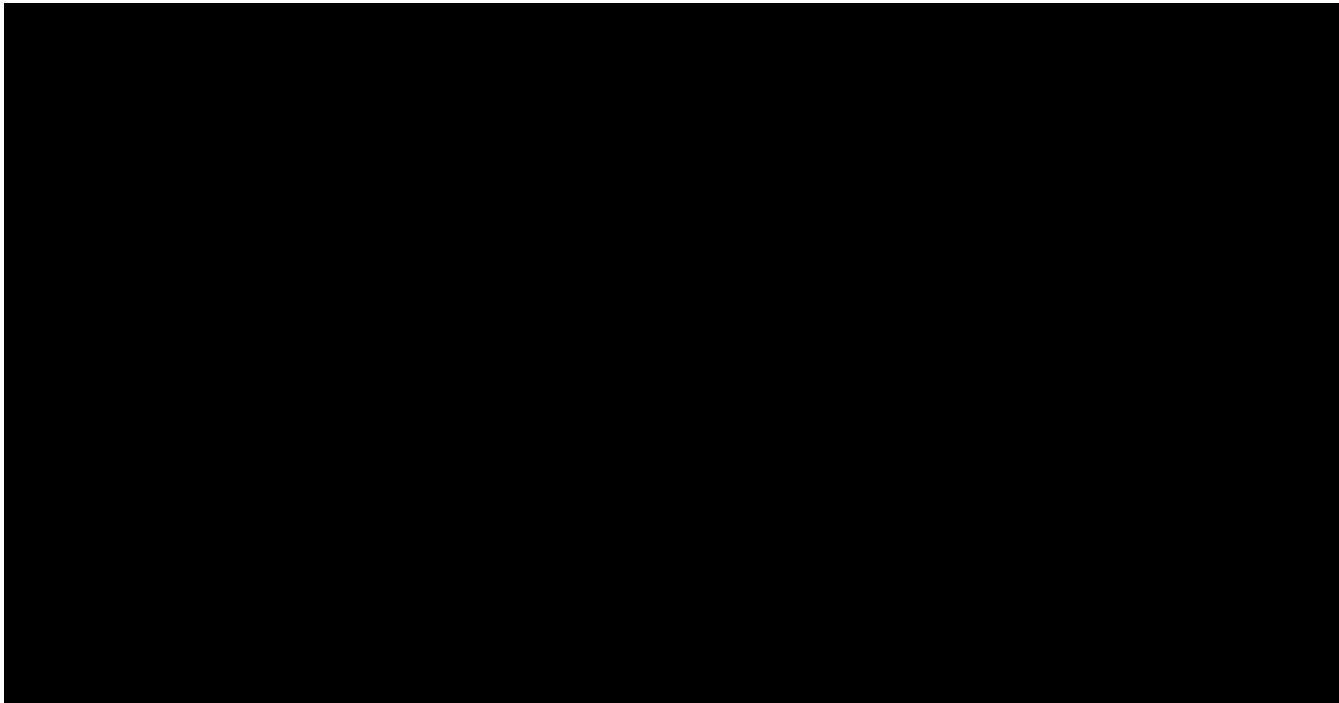
– patrz Tab. 49.



Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Prawie wszystkie wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania abirateronu w porównaniu z prednizonem.



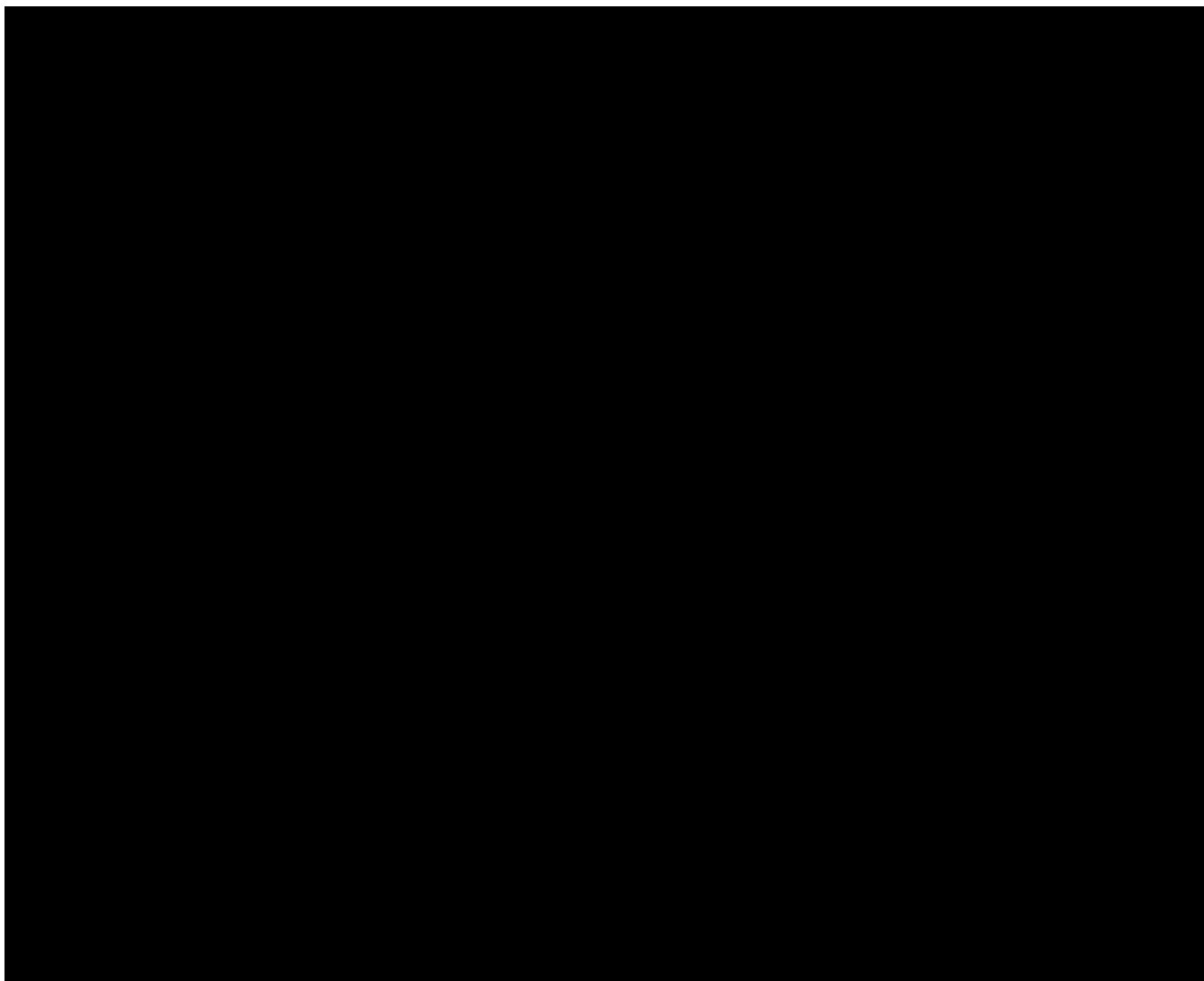
Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności abirateronu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.



7.1.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie abirateronu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **119 577 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Wyniki dla analizy podstawowej opisano poniżej.

Dla abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z monoterapią prednizonem w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii jest jeszcze niewskazane klinicznie, wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest wyższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. **119 577 PLN/QALY**. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby **cenę zbytu netto abirateronu** [REDAKTED]



7.2 Perspektywa łączna (chory i NFZ)

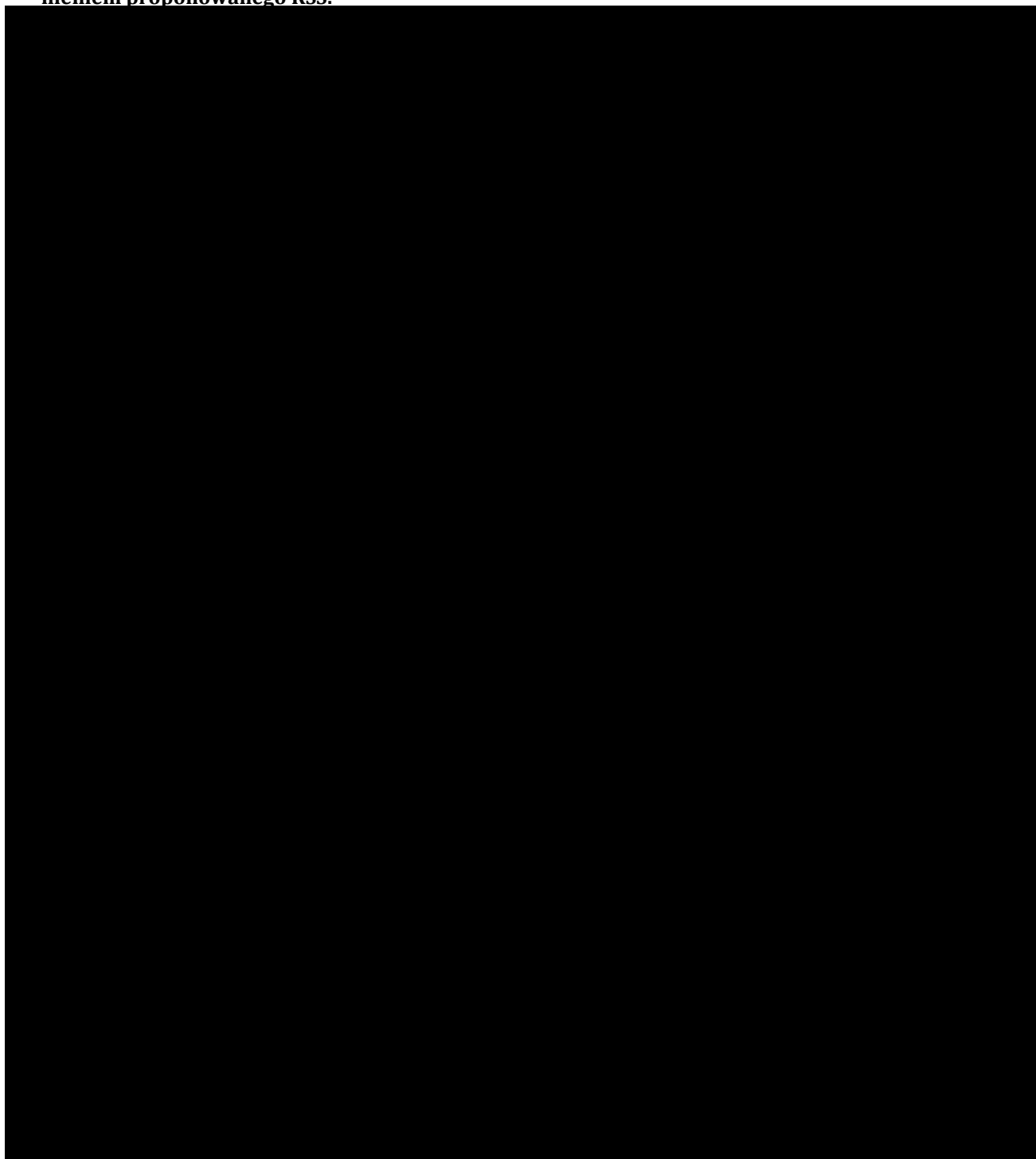
7.2.1 Wyniki analizy

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki dotyczące kosztów stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem oraz prednizonu w monoterapii w 20-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy wspólnej, tj. chorego i NFZ.



Największy wpływ na różnicę w kosztach całkowitych pomiędzy porównywanymi terapiami ma koszt nabycia analizowanych substancji czynnych, zarówno w stanie bez progresji, jak i w stanie po progresji.

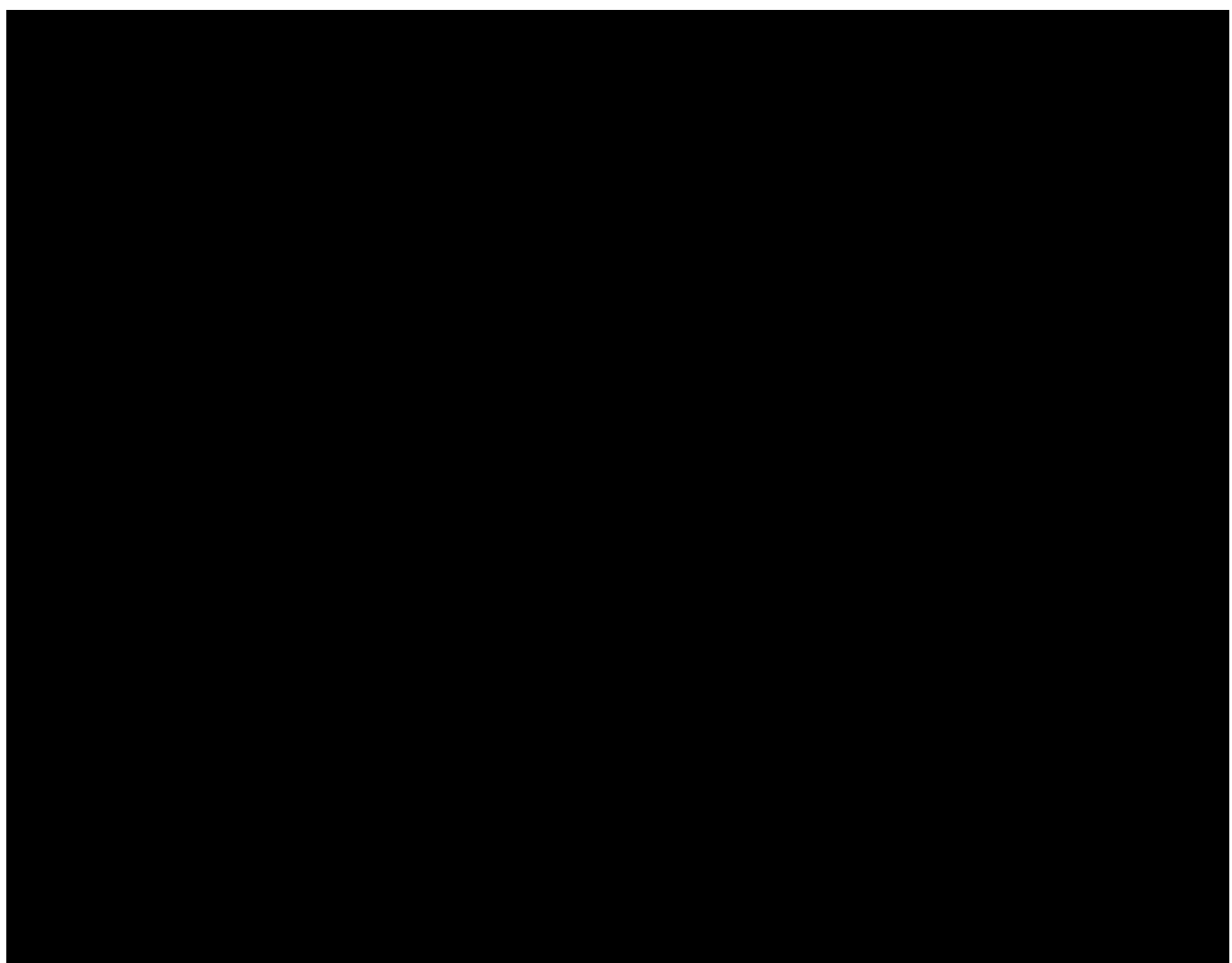
Tab. 51. Zestawienie kosztów: abirateron vs prednizon. Perspektywa wspólna. Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS.



7.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.5.1.

[REDACTED]

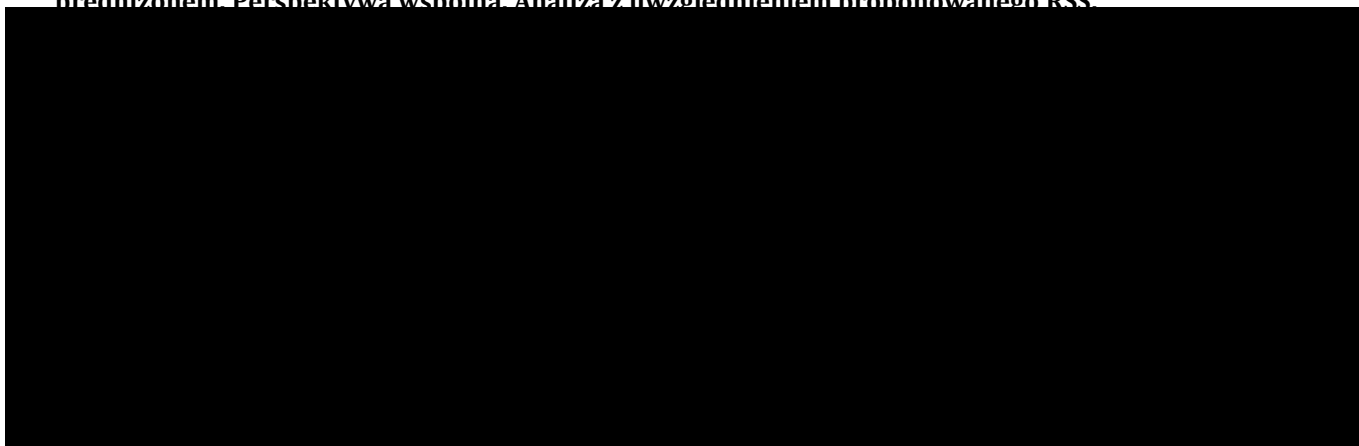


7.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazały, że w 20-letnim horyzoncie czasowym średnia różnica całkowitych kosztów stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z monoterapią prednizonem wyniosła [REDACTED]

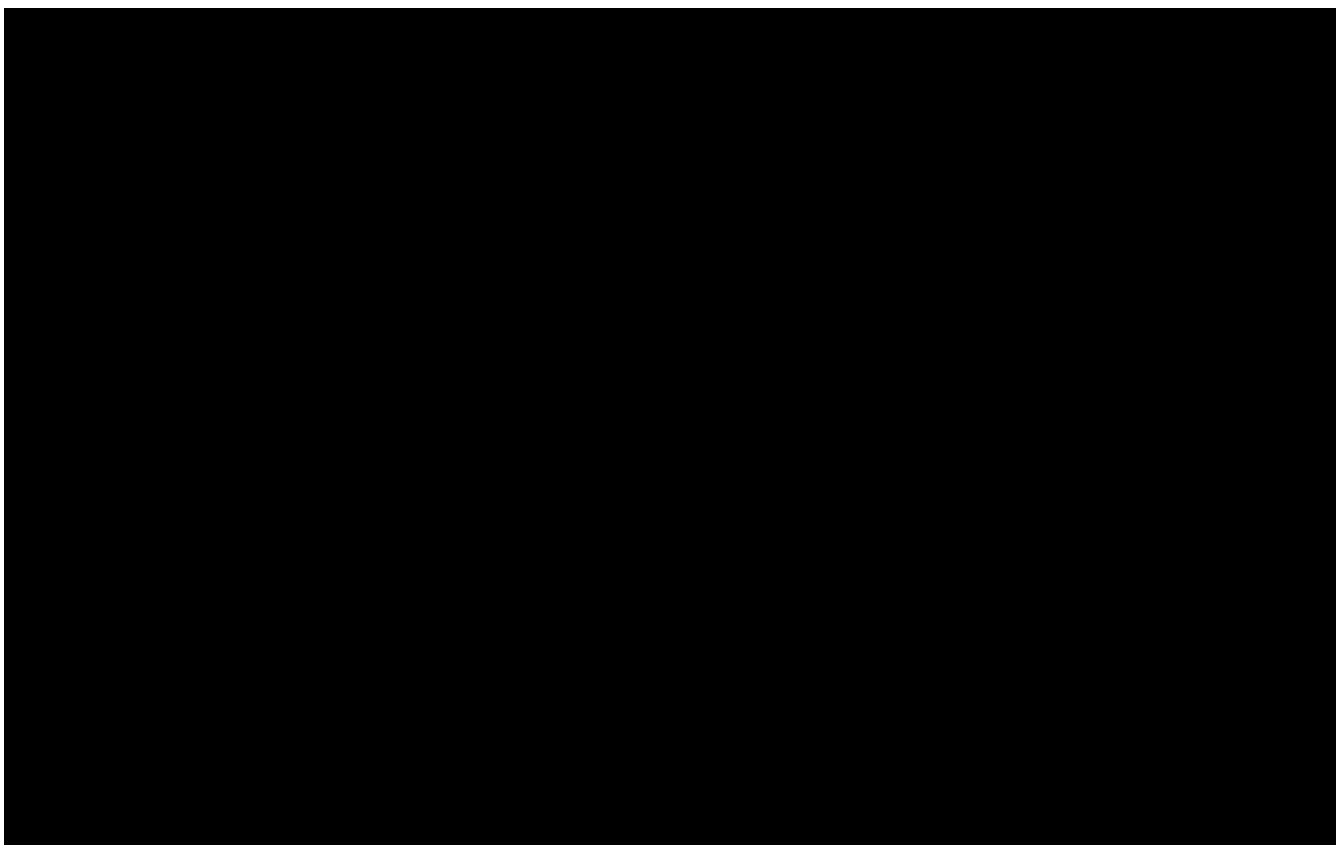
[REDACTED] – patrz Tab. 54.

Tab. 54. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-żyteczności abirateronu w porównaniu z prednizonem. Perspektywa wspólna. Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS.



Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Prawie wszystkie wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania abirateronu w porównaniu z prednizonem.

Ryc. 5. Wykres *scatter plot*: abirateron vs prednizon. Perspektywa wspólna. Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS.



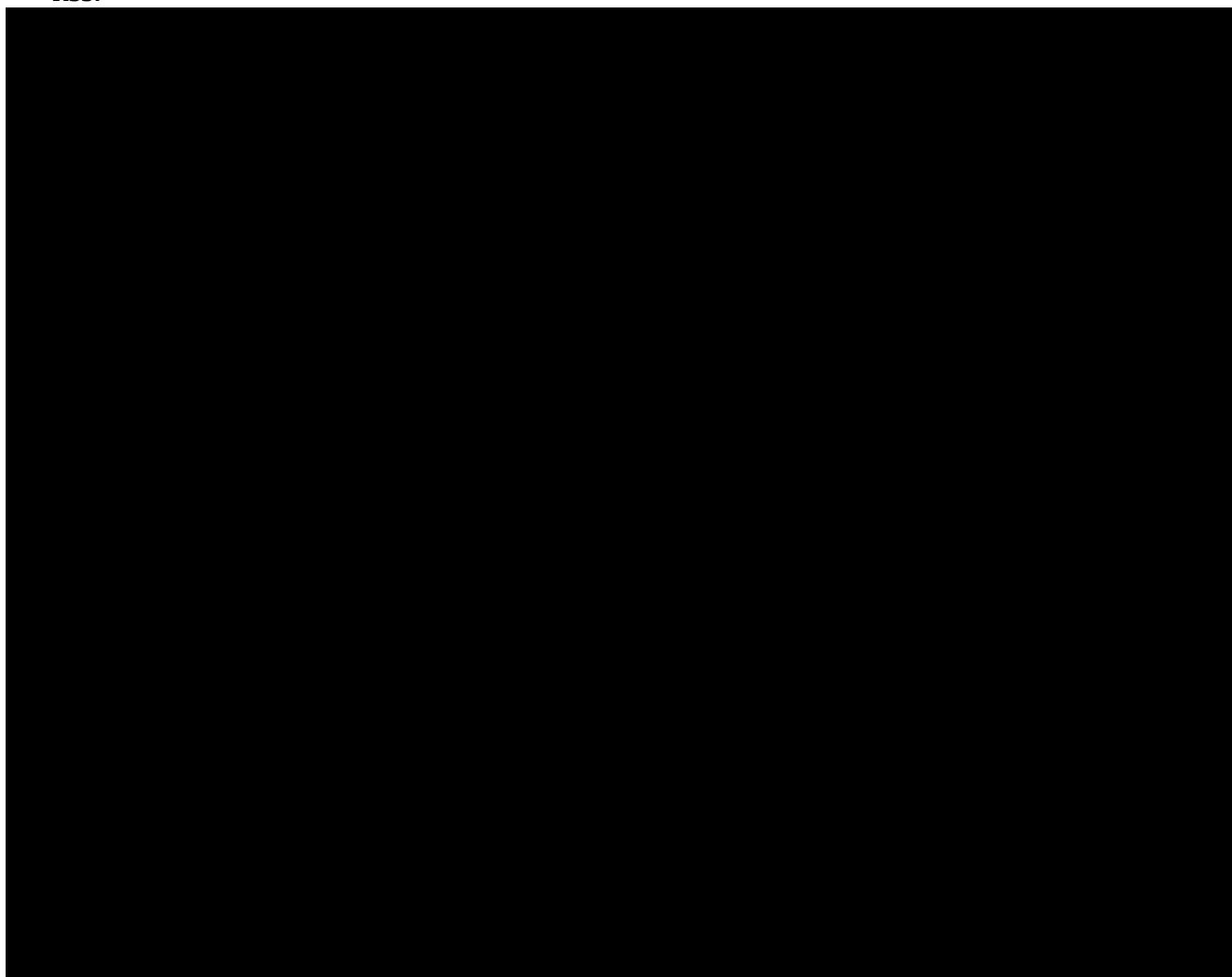
Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności abirateronu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.

7.2.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie abirateronu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **119 577 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Wyniki dla analizy podstawowej opisano poniżej.

Dla abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z monoterapią prednizonem w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii jest jeszcze niewskazane klinicznie, wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest wyższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. **119 577 PLN/QALY**. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto abirateronu [REDACTED]

Tab. 55. Wyniki analizy progowej. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS.



8 Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS

Poniżej zestawiono wyniki analiz przeprowadzonych bez uwzględnienia proponowanego przez wnioskodawcę RSS – szczegółowe dane zamieszczono w rozdziale 6.2.3.3.1.

Dla wszystkich porównań przedstawiono wyniki analizy podstawowej i wariantów analizy wrażliwości (deterministycznej jednoczynnikowej oraz probabilistycznej, opis zawiera rozdz. 6.5). Przeprowadzono również analizę progową dla wariantów analizy deterministycznej (tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości, opis patrz rozdz. 6.6).

8.1 Perspektywa NFZ

8.1.1 Wyniki analizy

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki dotyczące kosztów stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem oraz prednizonu w monoterapii w 20-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ.

Koszty całkowite stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem wyniosły 432 471 PLN – patrz Tab. 56. Koszty całkowite stosowania prednizonu w monoterapii wyniosły 85 339 PLN.

Największy wpływ na różnicę w kosztach całkowitych pomiędzy porównywanymi terapiami ma koszt nabycia analizowanych substancji czynnych, zarówno w stanie bez progresji, jak i w stanie po progresji.

Tab. 56. Zestawienie kosztów: abirateron vs prednizon. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.

	Abirateron + prednizon, PLN	Prednizon, PLN
Koszt zakupu abirateronu/prednizonu w stanie bez progresji	376 933	249
Dodatkowe leki (hormonoterapia i/lub prednizon)*	12 327	10 127
Monitorowanie oraz kwalifikacja w stanie bez progresji	9 088	1 639
Zdarzenia niepożądane 3./4. stopnia w stanie bez progresji	5 863	1 839
Monitorowanie w stanie po progresji**	4 324	5 313
Koszt terapii w stanie po progresji***	16 057	58 044
Opieka końca życia	7 878	8 129
Koszty całkowite	432 471	85 339

* hormonoterapii w stanie bez progresji i po progresji, prednizonu w stanie bez progresji w ramieniu abirateronu oraz w stanie po progresji; ** w tym leki przeciwbólowe; *** koszt leków i ich podania oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

Leczenie z zastosowaniem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z prednizonem w monoterapii prowadzi do wzrostu QALY o 0,56, oraz wzrostu LYG o 0,58 przy wzroście kosztów całkowitych o 347 132 PLN – patrz Tab. 57.

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie **616 293 PLN/QALY – ICUR**, a koszt dodatkowego roku życia – na poziomie 600 391 PLN/LYG - ICER.

Tab. 57. Wyniki analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z prednizonem. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.

	Abirateron + prednizon	Prednizon	Różnica
Koszty całkowite, PLN	432 471	85 339	347 132
LYG, lata	3,54	2,96	0,58
QALY, lata	2,46	1,89	0,56
ICUR, PLN/QALY	616 293		
ICER, PLN/LYG	600 391		

8.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.5.1.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od 493 805 PLN/QALY (w przypadku zwiększenia użyteczności chorych z mCRPC w stanie bez progresji o 20%) do 819 592 PLN/QALY (w przypadku zmniejszenia użyteczności chorych z mCRPC w stanie bez progresji o 20%) oraz zmienność współczynnika kosztów-efektywności w zakresie od 430 684 PLN/LYG (w przypadku przyjęcia rozkładu log-logistycznego dla OS) do 912 923 PLN/LYG (dla 5-letniego horyzontu czasowego) – patrz Tab. 58. Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma zmiana wartości użyteczności mCRPC w stanie bez progresji oraz zmiana horyzontu czasowego analizy.

Tab. 58. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.

Scenariusz	Abirateron+prednizon		Prednizon		Abirateron+prednizon vs prednizon						
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG	
BC	432 471	3,54	2,46	85 339	2,96	1,89	347 132	0,58	0,56	616 293	600 391
SA 1A	432 471	3,42	2,38	85 339	2,88	1,84	347 132	0,54	0,53	649 296	641 334
SA 1B	432 471	3,86	2,67	85 339	3,18	2,03	347 132	0,68	0,64	541 635	510 962
SA 1C	474 879	3,86	2,67	92 127	3,18	2,03	382 751	0,68	0,64	597 213	563 393
SA 2A	407 045	3,16	2,22	82 432	2,81	1,80	324 613	0,36	0,42	782 170	912 923
SA 2B	431 673	3,53	2,45	85 315	2,96	1,89	346 358	0,57	0,56	620 178	606 408
SA 3A	443 430	3,54	2,46	102 282	2,96	1,89	341 148	0,58	0,56	605 669	590 041
SA 3B	421 511	3,54	2,46	68 396	2,96	1,89	353 115	0,58	0,56	626 916	610 740
SA 4	435 557	4,12	2,80	87 221	3,31	2,10	348 336	0,81	0,70	499 730	430 684
SA 5	455 173	3,54	2,49	84 692	2,96	1,91	370 481	0,58	0,58	640 685	640 775
SA 6A	432 471	3,54	2,78	85 339	2,96	2,08	347 132	0,58	0,70	493 805	600 391
SA 6B	432 471	3,54	2,13	85 339	2,96	1,71	347 132	0,58	0,42	819 592	600 391
SA 7	432 471	3,54	2,41	85 339	2,96	1,89	347 132	0,58	0,52	668 432	600 391
SA 8A	432 471	3,54	2,63	85 339	2,96	2,10	347 132	0,58	0,53	659 420	600 391
SA 8B	432 471	3,54	2,29	85 339	2,96	1,69	347 132	0,58	0,60	578 460	600 391
SA 9	432 471	3,54	2,51	85 339	2,96	1,95	347 132	0,58	0,56	621 738	600 391
SA 10	432 471	3,54	2,52	85 339	2,96	1,87	347 132	0,58	0,65	532 536	600 391

8.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

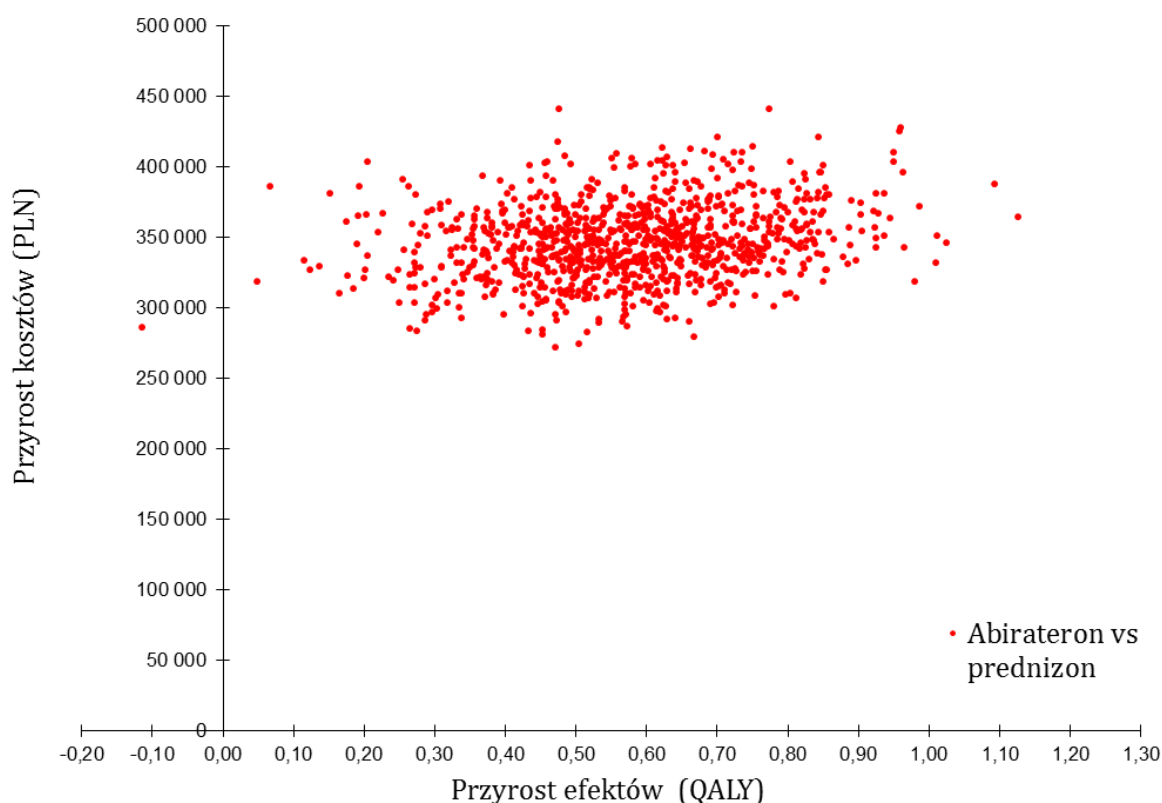
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazały, że w 20-letnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z monoterapią prednizonem wyniosła 346 535 PLN, natomiast średnia różnica QALY – 0,58. Uzyskany średni współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł 602 623 PLN/QALY – patrz Tab. 59.

Tab. 59. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z prednizonem. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.

	Abirateron + prednizon		Prednizon		Różnica	
	Średnia	95% CI	Średnia	95% CI	Średnia	95% CI
Koszty całkowite, PLN	432 048	380 734; 488 161	488 161	74 246; 97 776	346 535	296 249; 403 503
QALY, lata	2,4724	1,882; 2,9047	2,9047	1,5554; 2,1767	0,5750	0,2549; 0,8979
ICUR, PLN/QALY					602 623	449 395; 1 162 143

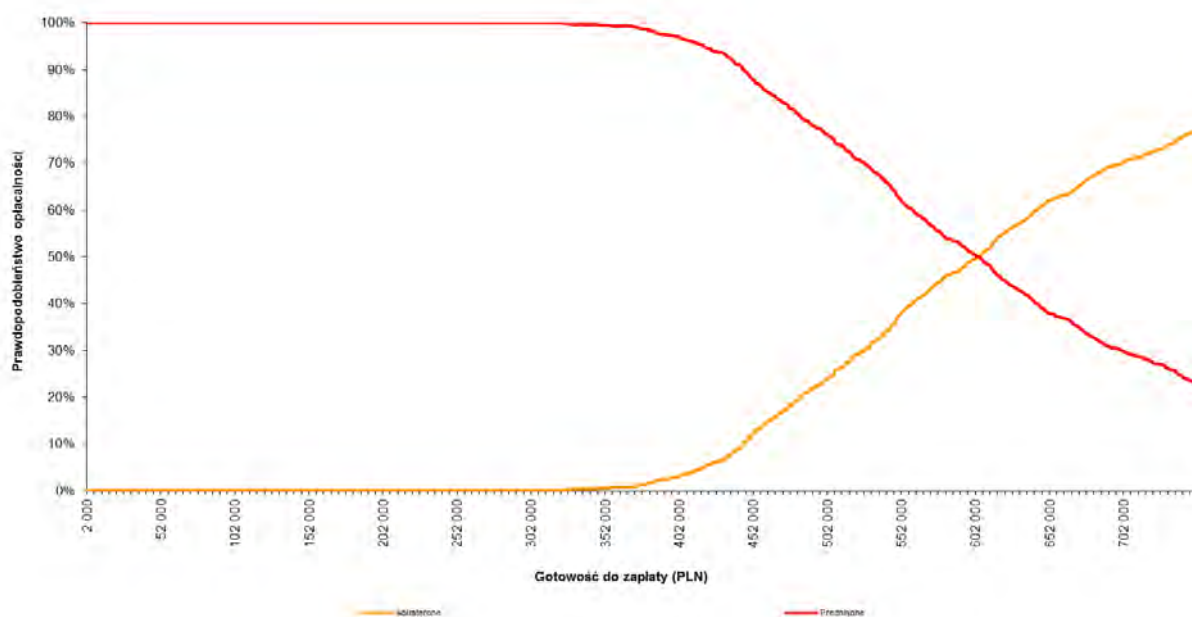
Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Prawie wszystkie wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania abirateronu w porównaniu z prednizonem.

Ryc. 7. Wykres *scatter plot*: abirateron vs prednizon. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności abirateronu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.

Ryc. 8. Krzywa akceptowalności: abirateron vs prednizon. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.



8.1.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie abirateronu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **119 577 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Wyniki dla analizy podstawowej opisano poniżej.

Dla abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z monoterapią prednizonem w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii jest jeszcze niewskazane klinicznie, wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest wyższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. **119 577 PLN/QALY**. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto abirateronu obniżyć o **74% do 3 495,08 PLN za opak.**

Tab. 60. Wyniki analizy progowej. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
BC	13 560,00	3 495,08	-74%
SA 1A	13 560,00	3 371,93	-75%
SA 1B	13 560,00	3 829,06	-72%
SA 1C	13 560,00	3 504,66	-74%
SA 2A	13 560,00	3 119,77	-77%
SA 2B	13 560,00	3 485,18	-74%
SA 3A	13 560,00	3 710,34	-73%
SA 3B	13 560,00	3 279,81	-76%
SA 4	13 560,00	4 027,94	-70%
SA 5	13 560,00	3 329,78	-75%
SA 6A	13 560,00	4 096,10	-70%
SA 6B	13 560,00	2 894,06	-79%
SA 7	13 560,00	3 306,08	-76%
SA 8A	13 560,00	3 336,61	-75%
SA 8B	13 560,00	3 653,56	-73%
SA 9A	13 560,00	3 473,86	-74%
SA 10	13 560,00	3 876,17	-71%

8.2 Perspektywa łączna, chory i NFZ

8.2.1 Wyniki analizy

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki dotyczące kosztów stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem oraz prednizonu w monoterapii w 20-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy wspólnej, tj. chorego i NFZ.

Koszty całkowite stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem wyniosły 433 807 PLN – patrz Tab. 61. Koszty całkowite stosowania prednizonu w monoterapii wyniosły 86 747 PLN.

Największy wpływ na różnicę w kosztach całkowitych pomiędzy porównywanymi terapiami ma koszt nabycia analizowanych substancji czynnych, zarówno w stanie bez progresji, jak i w stanie po progresji.

Tab. 61. Zestawienie kosztów: abirateron vs prednizon. Perspektywa wspólna. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.

	Abirateron + prednizon, PLN	Prednizon, PLN
Koszt zakupu abirateronu/prednizonu w stanie bez progresji	376 933	366
Dodatkowe leki (hormonoterapia i/lub prednizon)*	12 867	10 464
Monitorowanie oraz kwalifikacja w stanie bez progresji	9 091	1 675
Zdarzenia niepożądane 3./4. stopnia w stanie bez progresji	5 949	1 879
Monitorowanie w stanie po progresji**	4 886	6 004
Koszt terapii w stanie po progresji***	16 095	58 120
Opieka końca życia	7 985	8 239
Koszty całkowite	433 807	86 747

* hormonoterapii w stanie bez progresji i po progresji, prednizonu w stanie bez progresji w ramieniu abirateronu oraz w stanie po progresji; ** w tym leki przeciwbólowe; *** koszt leków i ich podania oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

Leczenie z zastosowaniem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z prednizonem w monoterapii prowadzi do wzrostu QALY o 0,56, oraz wzrostu LYG o 0,58 przy wzroście kosztów całkowitych o 347 060 PLN – patrz Tab. 62.

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie **616 165 PLN/QALY - ICUR**, a koszt dodatkowego roku życia – na poziomie 600 266 PLN/LYG - ICER.

Tab. 62. Wyniki analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z prednizonem. Perspektywa wspólna. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.

	Abirateron + prednizon	Prednizon	Różnica
Koszty całkowite, PLN	433 807	86 747	347 060
LYG, lata	3,54	2,96	0,58
QALY, lata	2,46	1,89	0,56
ICUR, PLN/QALY	616 165		
ICER, PLN/LYG	600 266		

8.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.5.1.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-żyteczności w zakresie od 493 702 PLN/QALY (w przypadku zwiększenia użyteczności chorych z mCRPC w stanie bez progresji o 20%) do 819 422 PLN/QALY (w przypadku zmniejszenia użyteczności chorych z mCRPC w stanie bez progresji o 20%) oraz zmienność współczynnika kosztów-efektywności w zakresie od 430 728 PLN/LYG (w przypadku przyjęcia rozkładu log-logistycznego dla OS) do 912 462 PLN/LYG (dla 5-letniego horyzontu czasowego) – patrz Tab. 63. Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-żyteczności ma zmiana wartości użyteczności mCRPC w stanie bez progresji oraz zmiana horyzontu czasowego analizy.

Tab. 63. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Perspektywa wspólna. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.

Scenariusz	Abirateron+prednizon		Prednizon		Abirateron+prednizon vs prednizon						
	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG		
BC	433 807	3,54	2,46	86 747	2,96	1,89	347 060	0,58	0,56	616 165	600 266
SA 1A	433 807	3,42	2,38	86 747	2,88	1,84	347 060	0,54	0,53	649 161	641 201
SA 1B	433 807	3,86	2,67	86 747	3,18	2,03	347 060	0,68	0,64	541 523	510 856
SA 1C	476 410	3,86	2,67	93 701	3,18	2,03	382 709	0,68	0,64	597 148	563 331
SA 2A	408 200	3,16	2,22	83 751	2,81	1,80	324 449	0,36	0,42	781 775	912 462
SA 2B	433 006	3,53	2,45	86 723	2,96	1,89	346 283	0,57	0,56	620 044	606 277
SA 3A	444 964	3,54	2,46	103 913	2,96	1,89	341 050	0,58	0,56	605 496	589 873
SA 3B	422 649	3,54	2,46	69 581	2,96	1,89	353 069	0,58	0,56	626 833	610 660
SA 4	437 170	4,12	2,80	88 798	3,31	2,10	348 372	0,81	0,70	499 781	430 728
SA 5	456 464	3,54	2,49	86 077	2,96	1,91	370 387	0,58	0,58	640 522	640 612
SA 6A	433 807	3,54	2,78	86 747	2,96	2,08	347 060	0,58	0,70	493 702	600 266
SA 6B	433 807	3,54	2,13	86 747	2,96	1,71	347 060	0,58	0,42	819 422	600 266
SA 7	433 807	3,54	2,41	86 747	2,96	1,89	347 060	0,58	0,52	668 294	600 266
SA 8A	433 807	3,54	2,63	86 747	2,96	2,10	347 060	0,58	0,53	659 283	600 266
SA 8B	433 807	3,54	2,29	86 747	2,96	1,69	347 060	0,58	0,60	578 340	600 266
SA 9	433 807	3,54	2,51	86 747	2,96	1,95	347 060	0,58	0,56	621 609	600 266
SA 10	433 807	3,54	2,52	86 747	2,96	1,87	347 060	0,58	0,65	532 426	600 266

8.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

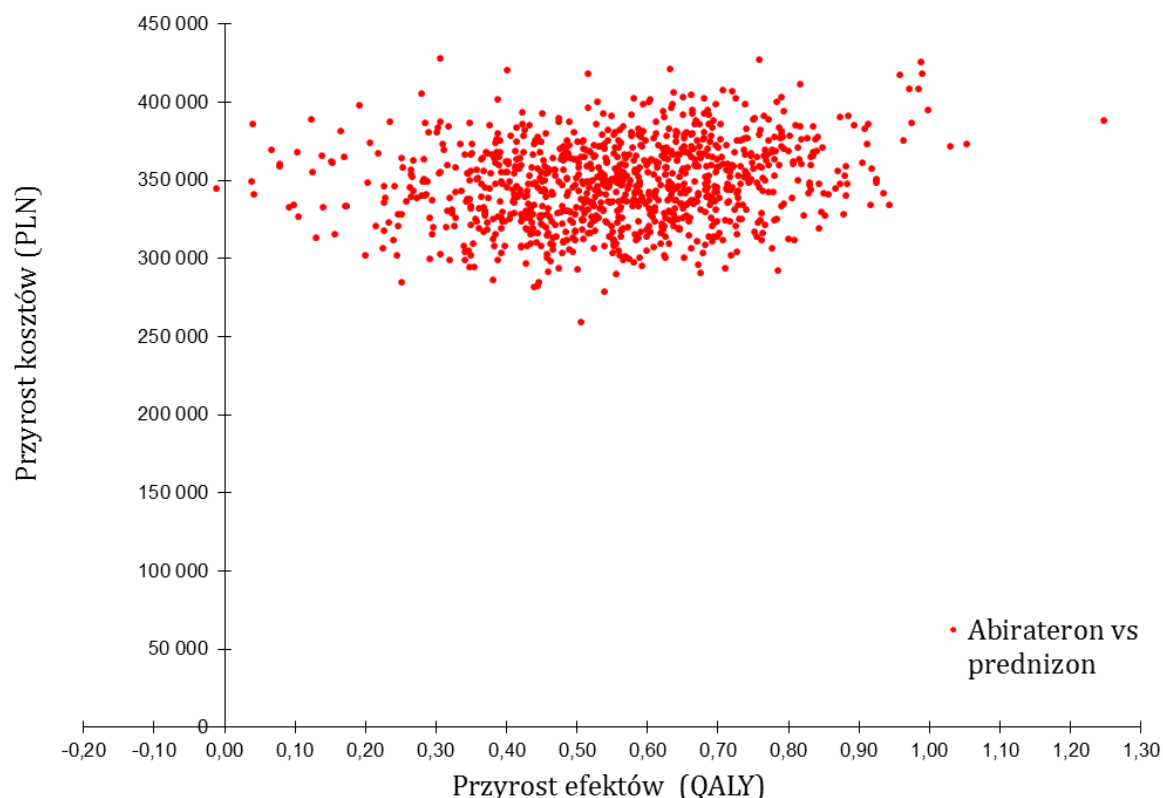
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazały, że w 20-letnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z monoterapią prednizonem wyniosła 347 777 PLN, natomiast średni przyrost QALY – 0,56. Uzyskany średni współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł 623 509 PLN/QALY – patrz Tab. 64.

Tab. 64. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z prednizonem. Perspektywa wspólna. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.

	Abirateron + prednizon		Prednizon		Różnica	
	Średnia	95% CI	Średnia	95% CI	Średnia	95% CI
Koszty całkowite, PLN	434 060	384 403; 484 242	484 242	75 541; 98 155	347 777	299 469; 399 717
QALY, lata	2,4527	1,8152; 2,9014	2,9014	1,5371; 2,1844	0,5578	0,2029; 0,8826
ICUR, PLN/QALY					623 509	452 871; 1 475 743

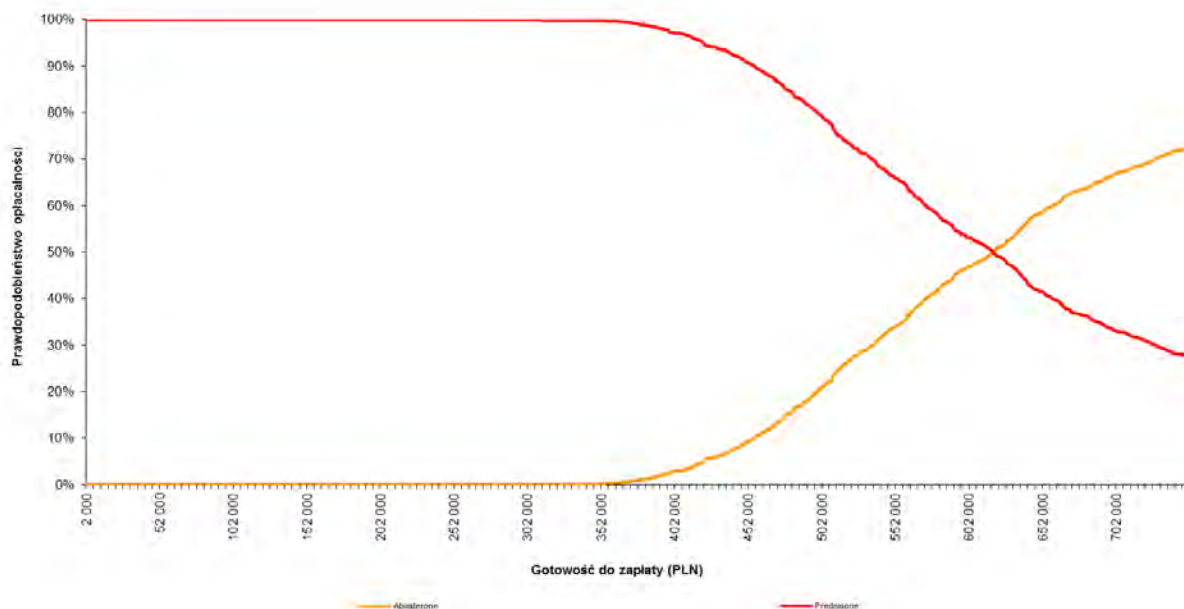
Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Prawie wszystkie wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania abirateronu w porównaniu z prednizonem.

Ryc. 9. Wykres *scatter plot*: abirateron vs prednizon. Perspektywa wspólna. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności abirateronu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.

Ryc. 10. Krzywa akceptowalności: abirateron vs prednizon. Perspektywa wspólna. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.



8.2.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie abirateronu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **119 577 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Wyniki dla analizy podstawowej opisano poniżej.

Dla abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z monoterapią prednizonem w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii jest jeszcze niewskazane klinicznie, wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest wyższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. **119 577 PLN/QALY**. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto abirateronu obniżyć o 74% do **3 497,68 PLN za opak.**

Tab. 65. Wyniki analizy progowej. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
BC	13 560,00	3 497,68	-74%
SA 1A	13 560,00	3 374,52	-75%
SA 1B	13 560,00	3 831,65	-72%
SA 1C	13 560,00	3 506,04	-74%
SA 2A	13 560,00	3 125,99	-77%
SA 2B	13 560,00	3 487,89	-74%
SA 3A	13 560,00	3 713,85	-73%
SA 3B	13 560,00	3 281,50	-76%
SA 4	13 560,00	4 026,66	-70%
SA 5	13 560,00	3 332,98	-75%
SA 6A	13 560,00	4 098,69	-70%
SA 6B	13 560,00	2 896,66	-79%
SA 7	13 560,00	3 308,68	-76%
SA 8A	13 560,00	3 339,20	-75%
SA 8B	13 560,00	3 656,14	-73%
SA 9	13 560,00	3 476,45	-74%
SA 10	13 560,00	3 878,76	-71%

9 Ograniczenia i dyskusja

Aktualnie leczenie abirateronem jest finansowane w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” w populacji dorosłych mężczyzn z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaxel (grupa limitowa: 1121.0, Octan abirateronu). Wnioskowane jest rozszerzenie dotychczasowego wskazania i utworzenie nowego programu lekowego.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w analizie populację docelową stanowią dorośli chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii jest jeszcze niewskazane klinicznie, którzy spełniają dodatkowe warunki tj. stan sprawności ECOG=0 i stopień złośliwości wg skali Gleason'a <8.

Według zaleceń *European Association of Urology*⁶¹ z 2015 r. stopień sprawności <1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* oraz wynik w skali Gleasona <8 stanowią czynniki prognostyczne wskazujące na dobre przeżycie chorych, co uzasadnia wybór populacji chorych jako grupy, która może odnieść najwięcej korzyści ze stosowania abirateronu.

Wybór komparatora podyktowany był wytycznymi klinicznymi, obecną praktyką kliniczną w Polsce konsultowaną w środowisku ekspertów, aktualnym statusem finansowania oraz dostępnością dowodów klinicznych dla zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu docelowej populacji chorych. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego.³

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (czas przeżycia wolny od progresji i czas przeżycia całkowitego) i bezpieczeństwa (działania niepożądane 3. i 4. stopnia) oraz użyteczności (użyteczność chorych z mCRPC w stanie bez progresji) pochodzące z oceny subpopulacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym COU-AA-302. Należy zauważyć, że są to dane nieopublikowane Wnioskodawcy z analizy post-hoc. Jednak tak uzyskanie dowody stanowią jedyne źródło danych w przypadku poszukiwania populacji, która może odnieść najwięcej korzyści z zastosowanego leczenia. Tym samym nie odnaleziono innego dobrze zaprojektowanego RCT, w którym oceniano by terapię abirateronem tylko w takiej populacji chorych, która byłaby zgodna w całości z populacją wskazaną we wniosku refundacyjnym. Wzrost użyteczności stanu zdrowia związany z leczeniem abirateronem przyjęto w oparciu o dane dla populacji całkowitej badania COU-AA-302 a użyteczność stanu zdrowia po progresji w oparciu o populację całkowitą badania COU-AA-301 (por. rozdz. 6.2.2.3).

Przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu, jednakże wartości użyteczności odnalezione w ramach wykonanego przeglądu nie zostały wykorzystane w modelu ze względu na to, iż

najbardziej wiarygodne wyniki stanowią dane domyślne z wersji modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę (pochodzące z randomizowanego badania klinicznego, które posłużyło także do parametryzacji wyników zdrowotnych).

W stanie po progresji uwzględniono zestaw różnych opcji terapeutycznych, ale bez robienia na kolejne linie leczenia. Uproszczenie polegało na założeniu, że każdy chory otrzymuje, którąś z opcji leczenia, wskazanych w ankietach przez ekspertów klinicznych (głównie docetaksel albo abirateron, patrz Tab. 13). Jednocześnie, w praktyce klinicznej, w leczeniu II linii, terapia inna niż docetaksel i abirateron jest aktualnie w Polsce bardzo rzadko stosowana a założenia dotyczące pozostałych leków, ze względu na relatywnie mały odsetek chorych je stosujących, nie mają istotnego wpływu na końcowe wyniki analizy.

Uwzględnione koszty związane z leczeniem chorych z RGK w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia oparto na danych dotyczących zużycia zasobów, opracowanych przez dwóch ekspertów klinicznych oraz na obowiązujących wycenach procedur medycznych – Zarządzenia NFZ³⁰⁻³⁴ i cenach leków wraz z poziomem finansowania – Obwieszczenie MZ²⁷ i indeks leków Medycyny Praktycznej²⁹. Przypisanie kosztów tą metodą daje obraz rzeczywistego zużycia zasobów medycznych i uwiarygodnia przyjęte wartości.

Niniejsza analiza odpowiada stanowi na wrzesień-październik 2015 r. Udział poszczególnych opakowań w kosztach leków przyjęto w oparciu o dane sprzedażowe NFZ za pełny rok 2014. Należy zauważyć, że zmiana udziałów poszczególnych preparatów prednizonu lub innych leków uwzględnionych w modelu będzie miała pomijalnie mały wpływ na wyniki analizy. Ze względu na to, iż w wyniku możliwych nowych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz publikacji przez MZ obowiązującego wykazu leków refundowanych co 2 miesiące, koszty i wyceny technologii oraz procedur mogą ulegać zmianom. W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (z uwzględnieniem zakresu zmienności kosztów innych niż koszt zakupu abirateronu w I linii i prednizonu, $\pm 20\%$). Główną składową kosztów całkowitych stanowią koszty zakupu abirateronu (cena podana przez Wnioskodawcę), natomiast koszty zakupu prednizonu są niewielkie.

Analizę przeprowadzono w 4 wariantach, w których oprócz perspektywy (NFZ albo wspólnej) uwzględniono

[REDACTED]

Stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem wiązało się ze wzrostem długości lat życia i lat życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z prednizonem w monoterapii. Pomimo korzyści klinicznych, wysoki koszt leku powoduje, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności abirateronu jest osiągane powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTM (por. tabela poniżej). Ewentualne osiągnięcie progu opłacalności na poziomie 3-krotności PKB per capita jest związane ze znacznym obniżeniem kosztu abirateronu - o 74% w przypadku analizy bez uwzględnienia proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS) i [REDACTED]

Tab. 66. Wyniki analizy: abirateron+prednizon vs prednizon.

Analiza, perspektywa	Różnica kosztów, PLN	Różnica LYG, lata	Różnica QALY, lata	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/QALY
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
bez RSS, NFZ	347 132	0,58	0,56	616 293	600 391
bez RSS, łączna	347 060	0,58	0,56	616 165	600 266

W celu oszacowania niepewności parametrów użytych w modelu przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do kluczowych czynników, wykazała względną stabilność oszacowań wariantów analizy. Największy wpływ na uzyskane wyniki miały: zmiana wartości użyteczności mCRPC w stanie bez progresji o $\pm 20\%$ oraz skrócenie horyzontu czasowego analizy do 5 lat, a także przyjęcie rozkładu log-logistycznego zamiast Weibulla dla przeżycia całkowitego, przy czym wyniki w analizie podstawowej (tj. z uwzględnieniem proponowanego RSS) z perspektywy NFZ mieściły się w zakresie [REDACTED]

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (por. rozdz. 6.4.1) odnaleziono 1 opublikowaną analizę ekonomiczną i 2 raporty HTA oceniające stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Żadna z odnalezionych publikacji nie dotyczyła docelowej populacji chorych ze stopniem sprawności 0 wg ECOG oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona.

Analiza ekonomiczna Gong 2014 dotyczyła oceny kosztów-efektywności abirateronu i sipuleucelu-T w porównaniu z prednizonem u chorych bezobjawowych z mCRPC, przed leczeniem docetakselem. Analizę przeprowadzono z perspektywy społecznej w USA. Wykorzystano model Markowa obejmujący trzy stany zdrowotne: choroba stabilna, progresja choroby i zgon. Wiek wejściowy do modelu wynosił 70 lat, a długość cyklu 1 miesiąc. Dane dotyczące przeżycia i odsetki zdarzeń w przypadku abirateronu pochodzą z badania COU-AA-302.²² Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności dla abirate-

ronu w porównaniu z placebo (tj. prednizonem w monoterapii) oszacowano na 389 tys. USD/QALY. Jednokierunkowe analizy wrażliwości wykazały, że model był najbardziej wrażliwy na zmiany przeżycia całkowitego lub wartości użyteczności.

Raport HTA Riemsma 2013 dotyczył abirateronu w leczeniu chorych z mCRPC nieleczonych wcześniej chemioterapią. W analizie ekonomicznej dotyczącej porównania abirateronu z BSC, którą opisano w raporcie, wykorzystano model symulacji zdarzeń dyskretnych (ang. *discrete-event simulation*, DES). Chorzy w modelu byli śledzeni do wieku 100 lat, który uznano za odpowiadający horyzontowi dożywania. Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności dla abirateronu w porównaniu z BSC oszacowano na 46 722 GBP - abirateron z wiązany był z większymi kosztami i większym uzyskiem QALY w porównaniu z BSC, różnica pomiędzy terapiami wyniosła odpowiednio 26 404 GBP i 0,57 QALY. W przypadku analizy podstawowej przeprowadzonej przez *Evidence Review Group* (ERG) ICER oszacowano na 57 688 GBP/QALY. Jednokierunkowe analizy wrażliwości wykazały, że model był najbardziej wrażliwy na zmiany wyjściowej wartości użyteczności po leczeniu hormonalnym oraz dyskонтowanie efektów zdrowotnych.

Publikacja Simpson 2015 stanowi podsumowanie dokumentacji złożonej do NICE dla sipuleucelu-T w leczeniu chorych bezobjawowych lub z minimalnymi objawami z mCRPC, w ramach której porównywano sipuleucel-T z BSC i abirateronem. W przypadku porównania z abirateronem sipuleucel-T wiązany był z mniejszymi kosztami (5 954 GBP/pacjenta) i niewielkim uzyskiem w odniesieniu do QALY (0,023). Wyniki te związane były ze znaczną niepewnością – zmiana czasu leczenia AA skutkowała inkrementalnym współczynnikiem ICER na poziomie 369 810 GBP/QALY. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazywały na położenie kosztów i QALY we wszystkich czterech kwadrantach wykresu typu *scatter plot*. Przeprowadzona analiza związana była z szeregiem ograniczeń (patrz rozdz. 6.4.1.2).

W ramach przeprowadzonego przeglądu badań użyteczności odnaleziono 19 badań opisujących wartości użyteczności stanów zdrowia w zaawansowanym/przerzutowym raku gruczołu krokowego. Wartości użyteczności w zaawansowanym/przerzutowym hormonoopornym/opornym na kastrację raku gruczołu krokowego w odnalezionych badaniach wahają się w granicach 0,55 (ocena mężczyzn w badaniu Volk 2004) do 0,85 (badanie Loriot 2015).

Jedna z odnalezionych publikacji – Gong 2014 – stanowiła ocenę kosztów-efektywności abirateronu i sipuleucelu-T w porównaniu z prednizonem u chorych bezobjawowych z mCRPC, przed leczeniem docetakselem, tj. w populacji odpowiadającej całkowitej populacji badania COU-AA-302. W publikacji Gong 2014 uwzględniono te same stany zdrowotne co w niniejszej analizie: w stanie stabilnym (bez progresji) przyjęto użyteczność 0,76, a w stanie po progresji – 0,65 dla abirateronu (i sipuleucelu-T) oraz 0,58 dla prednizonu. Zmniejszenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (przy uwzględnieniu częstości ich występowania z badań klinicznych) oszacowano na -0,008 dla abirateronu (i sipuleucelu-T) oraz na -0,004 na prednizonu.

Pomimo odnalezienia badań opisujących wartości użyteczności w przerzutowym opornym na kastrację raku gruczołu krokowego, w analizie wykorzystano wartości użyteczności oszacowane w badaniu COU-AA-302 dla docelowej populacji chorych, które stanowią najbardziej wiarygodne dane w analizowanej populacji chorych. Szczegółowy opis metod oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w badaniu klinicznym COU-AA-302 przedstawiono w rozdziale 6.2.2.3. Wartości z badania Gong 2014 wykorzystano w ramach analizy wrażliwości.

10 Wyniki końcowe

W analizowanych wariantach analizy (zarówno podstawowej jak i analiz wrażliwości) otrzymano następujące wyniki:

- analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS, perspektywa NFZ

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

- analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS, perspektywa NFZ
 - Dodatkowe koszty na poziomie 347 132 PLN wynikające ze stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z monoterapią prednizonem pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,56 QALY; koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie **616 293 PLN/QALY**; aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto abirateronu obniżyć o 74%.
 - Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości leczenie abirateronem w skojarzeniu z prednizonem związane jest z większymi kosztami i wynikami zdrowotnymi w porównaniu z monoterapią prednizonem, a prawdopodobieństwo opłacalności abirateronu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu jest osiągane powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.
 - Współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od 493 805 PLN/QALY (w przypadku zwiększenia użyteczności chorych z mCRPC w stanie bez progresji o 20%) do 819 592 PLN/QALY (w przypadku zmniejszenia użyteczności chorych z mCRPC w stanie bez progresji o 20%).
- analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS, perspektywa łączna (chory i NFZ)
 - Dodatkowe koszty na poziomie 347 060 PLN wynikające ze stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z monoterapią prednizonem pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,56 QALY; koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie **616 165 PLN/QALY**; aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto abirateronu obniżyć o 74%.
 - Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości leczenie abirateronem w skojarzeniu z prednizonem związane jest z większymi kosztami i wynikami zdrowotnymi w porównaniu z monoterapią prednizonem, a prawdopodobieństwo opłacalności abirateronu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu jest osiągane powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.
 - Współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od 493 702 PLN/QALY (w przypadku zwiększenia użyteczności chorych z mCRPC w stanie bez progresji o 20%) do 819 422 PLN/QALY (w przypadku zmniejszenia użyteczności chorych z mCRPC w stanie bez progresji o 20%).

11 Podsumowanie i wnioski

Celem analizy była ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania abirateronu (Zytiga[®], Janssen Pharmaceuticals) w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z monoterapią prednizonem w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Populację docelową zdefiniowano, jako chorych ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona. Jest to populacja, która może odnieść największe korzyści z zastosowanej technologii lekowej, w postaci wydłużenia czasu do progresji choroby i odłożenia w czasie konieczności rozpoczęcia chemioterapii.

Zgodnie z problemem decyzyjnym, w obliczeniach wykorzystano model Markowa dostarczony przez producenta leku, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Zaletą niniejszej analizy ekonomicznej jest przyjęcie parametrów modelu w oparciu o dane kliniczne z badania COU-AA-302 dla docelowej populacji chorych oraz oszacowanie kosztów w warunkach polskich z uwzględnieniem opinii eksperta klinicznego w dziedzinie onkologii. Koszty oszacowano w oparciu o obowiązujące ceny leków i procedur medycznych obowiązujące na wrzesień-październik 2015. Przyjęto 20-letni horyzont czasowy, co ze względu na wiek (większość chorych stanowią osoby po 65. r.ż.), stan kliniczny (zaawansowane stadium RGK) oraz specyfikę modelu (ekstrapolacja wyników w zakresie przeżycia poza horyzont czasowy badania klinicznego COU-AA-302, tj. prawie 4 lata), wydaje się być odpowiednim podejściem. Jednocześnie w analizie wrażliwości testowano wpływ tego parametru na wyniki końcowe, zakładając 5- i 10-letni horyzont obserwacji.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika usług zdrowotnych. Wszystkie koszty procedur medycznych oraz większość kosztów generowanych zużyciem substancji czynnych ponosi w Polsce NFZ. W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na strukturę modelu dostarczonego przez wnioskodawcę. Ponadto, wśród chorych włączonych do badania klinicznego COU-AA-302 (którego wyniki posłużyły do parametryzacji modelu) niecałe 27% stanowili chorzy w wieku <65 r.ż. (mediana wieku wyniosła 70 lat w grupie otrzymujących prednizon w monoterapii oraz 71 lat w grupie otrzymujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem). Jednocześnie za przyjętym podejściem przemawia fakt, iż RGK rozpoznaje się zwykle po 65. r.ż. a analizowany stan kliniczny dotyczy zaawansowanej choroby. Stąd spodziewany jest niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Ponieważ nie wszystkie leki stosowane w leczeniu chorych z mCRPC są refundowane (chory ponosi część kosztów leczenia), w analizie uwzględniono zarówno perspektywę płatnika publicznego, jak i perspektywę wspólną, tj. płatnika i chorego łącznie. Wyniki z

perspektywy łącznej NFZ i chorego są zbliżone do wyników analizy podstawowej i nie wpływają na wnioski z analizy.

Wyniki analiz wykazały, że terapia abirateronem w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z monoterapią prednizonem w populacji chorych z opornym na kastrację RGK z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii jest jeszcze niewskazane klinicznie, jest opcją kosztowo-efektywną przy wyższym niż 119 577 PLN/QALY progu opłacalności. Wysoka wartość współczynnika ICUR [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] w przypadku analizy z perspektywy NFZ z uwzględnieniem mechanizmu dzielenia ryzyka zaproponowanego przez Wnioskodawcę), pomimo przyrostu QALY o 0,56 lat w 20-letnim horyzoncie czasowym wynika z różnicy cenowej pomiędzy porównywanymi lekami, tj. abirateronem i prednizonem.

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności i kosztów wykazała względną stabilność wyników. Największy wpływ na oszacowania końcowe miały: zmiana wartości użyteczności mCRPC w stanie bez progresji o $\pm 20\%$ oraz skrócenie horyzontu czasowego analizy do 5 lat, a także przyjęcie rozkładu log-logistycznego zamiast Weibulla dla przeżycia całkowitego, przy czym wyniki w analizie podstawowej.

Abirateron jest lekiem, który przynosi korzyści choremu w postaci wydłużenia życia i poprawy jakości życia. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest wyższy niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych ujednolicony próg opłacalności dla leków w Polsce, co jest ogólną tendencją dla terapii stosowanych w leczeniu nowotworów.

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym zwiększając długość życia w pełnym zdrowiu w docelowej populacji chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.⁶² Biorąc pod uwagę fakt, że dla terapii stosowanych w nowotworach współczynniki kosztowej efektywności są przeważnie wysokie, terapia może być uznana za kosztowo-efektywną przy wyższej skłonności do zapłaty za oferowane korzyści kliniczne.

Aneksy

Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy

Tab. 67. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Gong 2014	Gong CL, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of abiraterone and sipuleucel-T in asymptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> . 2014 Oct;12(10):1417-25.
2	Riemsma 2013 (NIHR)	Riemsma R, Ramaekers BLT, Tomini F, Wolff R, van Asselt ADI, Joore MA, Deshpande S, Worthy G, Duffy S, Armstrong N, Severens JL, Kleijnen J. Abiraterone for the treatment of chemotherapy naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: a Single Technology Appraisal. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2013
3	Simpson 2015 (NICE)	Simpson EL, Davis S, Thokala P, Breeze PR, Bryden P, Wong R. Sipuleucel-T for the Treatment of Metastatic Hormone-Relapsed Prostate Cancer: A NICE Single Technology Appraisal; An Evidence Review Group Perspective. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2015 May 29.

Tab. 68. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, Xia J, Li B. Abiraterone for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> . 2014;15(3):1313-20.	brak wyników analizy ekonomicznej w analizowanym wskazaniu
2, 3	IQWiG-Berichte – Nr. 160. Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A13-06. 2013 IQWiG. Addendum zum auftrag A13-06 (abirateronacetat [neues anwendungsgebiet]). [Addendum to Commission A13-06 (abiraterone acetate [new therapeutic indication])] Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte 171. 2013	brak wyników analizy ekonomicznej
4	IQWiG. Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Abiraterone acetate - Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V (dossier assessment)] Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG - Berichte 112. 2011	brak wyników analizy ekonomicznej
5	Dellis A, Papatsoris AG. The economics of abiraterone acetate for castration-resistant prostate cancer. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> . 2014 Apr;14(2):175-9.	artykuł poglądowy, brak wyników analizy ekonomicznej w analizowanym wskazaniu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
6	Dragomir A, Dinea D, Vanhuyse M, Cury FL, Aprikian AG. Drug costs in the management of metastatic castration-resistant prostate cancer in Canada. BMC Health Serv Res. 2014 Jun 13;14:252.	modele dotyczące kosztów różnych sekwencji terapii, brak wyników analizy ekonomicznej dedykowanej dla abirateronu
7	Wilson L, Tang J, Zhong L, Balani G, Gipson G, Xiang P, Yu D, Srinivas S. 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.	brak wyników analizy ekonomicznej w analizowanym wskaźniku
8	Bui CN, Wang L, Baser O. Resource utilization and use of life-extending therapies and corticosteroids in prostate cancer patients with corticosteroid-sensitive comorbidities. Curr Med Res Opin. 2014 Nov;30(11):2355-64.	brak wydzielonych wyników dla abirateronu
9	Jönsson B, Wilking N. Cancer vaccines and immunotherapeutics: challenges for pricing, reimbursement and market access. Hum Vaccin Immunother. 2012 Sep;8(9):1360-3.	praca przeglądowa

Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy

Tab. 69. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Bahl 2015	Bahl A, Masson S, Malik Z, Birtle AJ, Sundar S, Jones RJ, James ND, Mason MD, Kumar S, Bottomley D, Lydon A, Chowdhury S, Wylie J, de Bono JS. Final quality of life and safety data for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel in the UK Early Access Programme (EAP) (NCT01254279). BJU Int. 2015 Jan 30.
2	Bennet 1997	Bennett CL, Chapman G, Elstein AS, et al. A comparison of perspectives on prostate cancer: analysis of utility assessments of patients and physicians. Eur Urol. 1997;32 Suppl 3:86-88.
3	Chapman 1998	Chapman GB, Elstein AS, Kuzel TM, et al. Prostate cancer patients' utilities for health states: how it looks depends on where you stand. Med Decis Making. Jul-Sep 1998;18(3):278-286.
4	Diels 2014	Diels J, Hamberg P, Ford D, Price PW, Spencer M, Dass RN. Mapping FACT-P to EQ-5D in a large cross-sectional study of metastatic castration-resistant prostate cancer patients. Qual Life Res. 2014 Oct 19.
5	Farkkila 2014	Färkkilä N, Torvinen S, Roine RP, Sintonen H, Hänninen J, Taari K, Saarto T. Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease. Qual Life Res. 2014 May;23(4):1387-94.
6	Frosch 2001	Frosch D, Porzolt F, Heicappell R, Kleinschmidt K, Schatz M, Weinknecht S, et al. Comparison of German language versions of the QWB-SA and SF-36 evaluating outcomes for patients with prostate disease. Qual Life Res. 2001;10(2):165-73.
7	Gong 2014*	Gong CL, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of abiraterone and sipuleucel-T in

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		asymptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>J Natl Compr Canc Netw.</i> 2014 Oct;12(10):1417-25.
8	Krahn 2003	Krahn M, Ritvo P, Irvine J, et al. Patient and community preferences for outcomes in prostate cancer: implications for clinical policy. <i>Med Care.</i> Jan 2003;41(1):153-164.
9	Loriot 2015	Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, Higano CS, Noonberg S, Holmstrom S, Mansbach H, Perabo FG, Phung D, Ivanescu C, Skaltsa K, Beer TM, Tombal B. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2015 May;16(5):509-21.
10	Mowatt 2013	Mowatt G, Scotland G, Boachie C, Cruickshank M, Ford JA, Fraser C, Kurban L, Lam TB, Padhani AR, Royle J, Scheenen TW, Tassie E. The diagnostic accuracy and cost-effectiveness of magnetic resonance spectroscopy and enhanced magnetic resonance imaging techniques in aiding the localisation of prostate abnormalities for biopsy: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 17(20): vii-xix, 1-281.
11	Sandblom 2004	Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. <i>Br J Cancer.</i> Mar 22 2004;90(6):1163-1168.
12	Sennfalt 2004	Sennfalt K, Carlsson P, Sandblom G, Varenhorst E. The estimated economic value of the welfare loss due to prostate cancer pain in a defined population. <i>Acta Oncol.</i> 2004;43(3):290-6.
13	Skaltsa 2014	Skaltsa K, Longworth L, Ivanescu C, Phung D, Holmstrom S. Mapping the FACT-P to the preference-based EQ-5D questionnaire in metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Value Health.</i> 2014 Mar;17(2):238-44.
14	Stewart 2005	Stewart ST, Lenert L, Bhatnagar V, Kaplan RM. Utilities for prostate cancer health states in men aged 60 and older. <i>Med Care.</i> Apr 2005;43(4):347-355.
15	Stopeck 2012	Stopeck A, Rader M, Henry D, Danese M, Halperin M, Cong Z, et al. Cost-effectiveness of denosumab vs zoledronic acid for prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States. <i>J Med Econ.</i> 2012; 15(4): 1-12.
16	Sullivan 2007	Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M, Sleep D. Quality of life findings from a multi-center, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. <i>Qual Life Res.</i> 2007;16(4):571-5.
17	Torvinen 2013	Torvinen S, Färkkilä N, Sintonen H, Saarto T, Roine RP, Taari K. Health-related quality of life in prostate cancer. <i>Acta Oncol.</i> 2013 Aug;52(6):1094-101.
18	Volk 2004	Volk RJ, Cantor SB, Cass AR, Spann SJ, Weller SC, Krahn MD. Preferences of husbands and wives for outcomes of prostate cancer screening and treatment. <i>J Gen Intern Med.</i> Apr 2004;19(4):339-348.
19	Wu 2007	Wu EQ, Mulani P, Farrell MH, Sleep D. Mapping FACT-P and EORTC QLQ-C30 to patient health status measured by EQ-5D in metastatic hormone-refractory prostate cancer patients. <i>Value Health.</i> 2007;10(5):408-14.

* Praca włączona w oparciu o przegląd analiz ekonomicznych.

Tab. 70. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Anceschi U, Gaffi M, Molinari C, Anceschi C. Posterior reconstruction and outcomes of laparoscopic radical prostatectomy in a high-risk setting. <i>JLS</i> . 2013 Oct-Dec;17(4):535-42.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
2	Avila M, Pardo Y, Castells M, Ferrer F, Boladeras A, Pera J, Prada PJ, Guix B, de Paula B, Hernandez H, Pont A, Alonso J, Garin O, Bremner K, Krahn M, Ferrer M; Multicentric Spanish Group of Clinically Localized Prostate Cancer. Adaptation and validation of the Spanish version of the Patient-Oriented Prostate Utility Scale (PORPUS). <i>Qual Life Res</i> . 2014 Nov;23(9):2481-7.	nieprawidłowa populacja, kwestionariusz specyficzny dla choroby
3	Booth N, Rissanen P, Tammela TL, Määttänen L, Taari K, Auvinen A. Health-related quality of life in the finnish trial of screening for prostate cancer. <i>Eur Urol</i> . 2014 Jan;65(1):39-47.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
4	Brassell SA, Elsamanoudi SI, Cullen J, Williams ME, McLeod DG. Health-related quality of life for men with prostate cancer--an evaluation of outcomes 12-24 months after treatment. <i>Urol Oncol</i> . 2013 Nov;31(8):1504-10.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
5	Bremner KE, Mitsakakis N, Wilson L, Krahn MD. Predicting utility scores for prostate cancer: mapping the Prostate Cancer Index to the Patient-Oriented Prostate Utility Scale (PORPUS). <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> . 2014 Mar;17(1):47-56.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
6	Broering JM, Paciorek A, Carroll PR, Wilson LS, Litwin MS, Miaskowski C. Measurement equivalence using a mixed-mode approach to administer health-related quality of life instruments. <i>Qual Life Res</i> . 2014 Mar;23(2):495-508.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
7	Cantor SB, Deshmukh AA, Krahn MD, Volk RJ. Use of forecasted assessment of quality of life to validate time-trade-off utilities and a prostate cancer screening decision-analytic model. <i>Health Expect</i> . 2013 Oct 23.	brak informacji o stopniu zaawansowania RGK lub/i obecności przerzutów, użyteczności podano dla chorych z częściową i całkowitą impotencją
8	Cary KC, Singla N, Cowan JE, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of Androgen Deprivation Therapy on Mental and Emotional Well-Being in Men with Prostate Cancer: Analysis from the CaPSURE™ Registry. <i>J Urol</i> . 2014 Apr;191(4):964-70.	nieprawidłowa populacja, brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
9	Clark MJ, Harris N, Griebisch I, Kaschinski D, Copley-Merriman C. Patient-reported outcome labeling claims and measurement approach for metastatic castration-resistant prostate cancer treatments in the United States and European Union. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2014 Jul 4;12:104.	brak wartości użyteczności
10	Drummond FJ, Kinnear H, et al. Establishing a Population-Based Patient-Reported Outcomes Study (Proms) Using National Cancer Registries across Two Jurisdictions: The Prostate Cancer Treatment, Your Experience (Picture) Study. <i>BMJ Open</i> 2015;5(4):e006851.	brak informacji o stopniu zaawansowania RGK lub/i obecności przerzutów
11	Gomes B, Calanzani N, Curiale V, McCrone P, Higginson IJ. Effectiveness	nieprawidłowa populacja,

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	and cost-effectiveness of home palliative care services for adults with advanced illness and their caregivers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art.No.:CD007760.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
12	Hall PS, Hamilton P, Hulme CT, Meads DM, Jones H, Newsham A, Marti J, Smith AF, Mason H, Velikova G, Ashley L, Wright P. Costs of cancer care for use in economic evaluation: a UK analysis of patient-level routine health system data. Br J Cancer. 2015 Jan 20.	brak wartości użyteczności dla przerzutowego lub opornego na kastrację RGK
13	Hamoen EH, De Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Measuring health-related quality of life in men with prostate cancer: A systematic review of the most used questionnaires and their validity. Urol Oncol. 2014 Jan 13. pii: S1078-1439(13)00445-6.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
14	Hays RD, Reeve BB, Smith AW, Clauser SB. Associations of cancer and other chronic medical conditions with SF-6D preference-based scores in Medicare beneficiaries. Qual Life Res. 2014 Mar;23(2):385-91.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
15	Isa MR, Ming MF, Abdul Razack AH, Zainuddin ZM, Zainal NZ. General health related quality of life and associated factors among prostate cancer patients in two tertiary medical centers in Kuala Lumpur, Malaysia: a cross-sectional study. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(12):5999-6004.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
16	Isa MR, Moy FM, Razack AH, Zainuddin ZM, Zainal NZ. Impact of applied progressive deep muscle relaxation training on the health related quality of life among prostate cancer patients--a quasi experimental trial. Prev Med. 2013;57 Suppl:S37-40.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
17	Jayadevappa R, Malkowicz SB, Wittink M, Wein AJ, Chhatre S. Comparison of distribution- and anchor-based approaches to infer changes in health-related quality of life of prostate cancer survivors. Health Serv Res. 2012 Oct;47(5):1902-25.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
18	Kent EE, Ambs A, Mitchell SA, Clauser SB, Smith AW, Hays RD. Health-related quality of life in older adult survivors of selected cancers: Data from the SEER-MHOS linkage. Cancer. 2014 Nov 4.	nie dotyczy raka gruczołu krokowego
19	Kontodimopoulos N. The potential for a generally applicable mapping model between QLQ-C30 and SF-6D in patients with different cancers: a comparison of regression-based methods. Qual Life Res. 2014 Nov 13.	brak wartości użyteczności dla przerzutowego lub opornego na kastrację RGK
20	Krahn MD, Bremner KE, Alibhai SM, Ni A, Tomlinson G, Laporte A, Naglie G. A reference set of health utilities for long-term survivors of prostate cancer: population-based data from Ontario, Canada. Qual Life Res. 2013 Dec;22(10):2951-62.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
21	Lee TK, Breau RH, Eapen L. Pilot study on quality of life and sexual function in men-who-have-sex-with-men treated for prostate cancer. J Sex Med. 2013 Aug;10(8):2094-100.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
22	Lee D, Nielsen SK, van Keep M, Andersson F, Greene D. Quality of Life Improvement in Patients Treated with Degarelix versus Leuprorelin for Advanced Prostate Cancer. J Urol. 2015 Mar;193(3):839-46.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
23	Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, Snyder C. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2012, Issue 8. Art. No.: CD007566.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
24	Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2012, Issue 8. Art. No.: CD008465.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
25	Miyake M, Tanaka N, Asakawa I, Tatsumi Y, Nakai Y, Anai S, Torimoto K, Aoki K, Yoneda T, Hasegawa M, Konishi N, Fujimoto K. Changes in lower urinary tract symptoms and quality of life after salvage radiotherapy for biochemical recurrence of prostate cancer. <i>Radiother Oncol.</i> 2015 Jun;115(3):321-6.	nieprawidłowa populacja, brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
26	Moinpour CM, Darke AK, Donaldson GW, Cespedes D, Johnson CR, Ganz PA, Patrick DL, Ware JE Jr, Shumaker SA, Meyskens FL, Thompson IM Jr. Health-related quality-of-life findings for the prostate cancer prevention trial. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2012 Sep 19;104(18):1373-85.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
27	Namiki S, Takegami M, Ishidoya S, Numata I, Arai Y. Impact of nocturia on disease-specific quality of life for men with localized prostate cancer. <i>Qual Life Res.</i> 2011 Dec;20(10):1609-15.	nieprawidłowa populacja, brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
28	Namiki S, Ishidoya S, Nakagawa H, Ito A, Kaiho Y, Tochigi T, Takegami M, Arai Y. The relationships between preoperative sexual desire and quality of life following radical prostatectomy: a 5-year follow-up study. <i>J Sex Med.</i> 2012 Sep;9(9):2448-56.	nieprawidłowa populacja, brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
29	Namiki S, Kaiho Y, Mitsuzuka K, Saito H, Yamada S, Nakagawa H, Ito A, Arai Y. Long-term quality of life after radical prostatectomy: 8-year longitudinal study in Japan. <i>Int J Urol.</i> 2014 Dec;21(12):1220-6.	nieprawidłowa populacja, brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
30	Nichol MB, Wu J, Huang J, Denham D, Frencher SK, Jacobsen SJ. Cost-effectiveness of Prostate Health Index for prostate cancer detection. <i>BJU Int.</i> 2012 Aug;110(3):353-62.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
31	O'Leary E, Drummond FJ, Gavin A, Kinnear H, Sharp L. Psychometric evaluation of the EORTC QLQ-PR25 questionnaire in assessing health-related quality of life in prostate cancer survivors: a curate's egg. <i>Qual Life Res.</i> 2015 Sep;24(9):2219-30.	nieprawidłowa populacja, brak wartości użyteczności dla kwestionariusza generycznego
32	Parahoo K, McDonough S, McCaughan E, Noyes J, Semple C, Halstead EJ, Neuberger MM, Dahm P. Psychosocial interventions for men with prostate cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2013 Dec 24;12:CD008529.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
33	Penedo FJ, Benedict C, Zhou ES, Rasheed M, Traeger L, Kava BR, Soloway M, Czaja S, Antoni MH. Association of stress management skills and perceived stress with physical and emotional well-being among advanced prostate cancer survivors following androgen deprivation treatment. <i>J Clin Psychol Med Settings.</i> 2013 Mar;20(1):25-32.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
34	Peters M, Maenhout M, van der Voort van Zyp JR, Moerland MA, Moman MR, Steuten LM, van Deursen MJ, van Vulpen M. Focal salvage iodine-125 brachytherapy for prostate cancer recurrences after primary radiotherapy: a retrospective study regarding toxicity, biochemical outcome and quality of life. <i>Radiother Oncol.</i> 2014 Jul;112(1):77-82.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
35	Pinheiro LC, Wheeler SB, Chen RC, Mayer DK, Lyons JC, Reeve BB. The effects of cancer and racial disparities in health-related quality of life among older Americans: A case-control, population-based study. <i>Cancer.</i> 2014 Dec 18.	brak oddzielnych wyników dla RGK
36	Reeve BB, Stover AM, Jensen RE, Chen RC, Taylor KL, Clauser SB, Collins SP, Potosky AL. Impact of diagnosis and treatment of clinically localized prostate cancer on health-related quality of life for older Americans: a population-based study. <i>Cancer.</i> 2012 Nov 15;118(22):5679-87.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
37	Richard PO, Fleshner NE, Bhatt JR, Hersey KM, Chahin R, Alibhai SM. Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate for reduction of fatigue levels in patients with prostate cancer receiving LHRH-agonist therapy. <i>BJU Int.</i> 2014 Mar 31.	nieprawidłowa populacja, brak wartości użyteczności w wydzielonej populacji chorych z przerzutowym RGK
38	Rush S, Alibhai SM, et al. Health-Related Quality of Life in Robotic Versus Open Radical Prostatectomy. <i>Can Urol Assoc J</i> 2015;9(5-6):179-87.	brak informacji o stopniu zaawansowania RGK lub/i obecności przerzutów
39	Schmidt S, Garin O, Pardo Y, Valderas JM, Alonso J, Rebollo P, Rajmil L, Garcia-Forero C, Ferrer M; the EMPRO Group. Assessing quality of life in patients with prostate cancer: a systematic and standardized comparison of available instruments. <i>Qual Life Res.</i> 2014;23(8):2169-81.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
40	Song L, Ji Y, Nielsen ME. Quality of life and health status among prostate cancer survivors and noncancer population controls. <i>Urology.</i> 2014 Mar;83(3):658-63.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
41	Sonn GA, Sadetsky N, Presti JC, Litwin MS. Differing perceptions of quality of life in patients with prostate cancer and their doctors. <i>J Urol.</i> 2013 Jan;189(1 Suppl):S59-65; discussion S65.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
42	Thiel DD, Davidiuk AJ, et al. Comparison of Patient-Reported Quality of Life Outcome Questionnaire Response Rates between Patients Treated Surgically for Renal Cell Carcinoma and Prostate Carcinoma. <i>BMC Urol</i> 2015;15:58.	brak wartości użyteczności w wydzielonej populacji chorych z przerzutowym RGK i osobno dla kwestionariusza generycznego
43	Tomlinson G, Bremner KE, Ritvo P, Naglie G, Krahn MD. Development and validation of a utility weighting function for the patient-oriented prostate utility scale (PORPUS). <i>Med Decis Making.</i> 2012 Jan-Feb;32(1):11-30.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
44	Watson E, Shinkins B, Frith E, Neal D, Hamdy F, Walter F, Weller D, Wilkinson C, Faithfull S, Wolstenholme J, Sooriakumaran P, Kastner C, Campbell C, Neal R, Butcher H, Matthews M, Perera R, Rose P. Symptoms, unmet needs, psychological well-being and health status in survivors of prostate	brak informacji o stopniu zaawansowania RGK lub/i obecności przerzutów, wartości użyteczności

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	cancer: implications for redesigning follow-up. BJU Int. 2015 Mar 27.	przedstawione dla chorych z (lub bez) konkretnymi objawami
45	White AJ, Reeve BB, Chen RC, Stover AM, Irwin DE. Urinary incontinence and health-related quality of life among older Americans with and without cancer: a cross-sectional study. BMC Cancer. 2013 Aug 7;13:377.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
46	White AJ, Reeve BB, Chen RC, Stover AM, Irwin DE. Coexistence of urinary incontinence and major depressive disorder with health-related quality of life in older Americans with and without cancer. J Cancer Surviv. 2014;8(3):497-507.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
47	Wong CK, Choi EP, Tsu JH, Ho BS, Ng AT, Chin WY, Yiu MK. Psychometric properties of Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) in Chinese patients with prostate cancer. Qual Life Res. 2015 Apr 16.	nieprawidłowa populacja, brak wartości użyteczności w wydzielonej populacji chorych z przerzutowym RGK
48	Zelevsky MJ, Shasha D, Branco RD, Kollmeier M, Baser RE, Pei X, Ennis R, Stock R, Bar-Chama N, Mulhall JP. Prophylactic sildenafil citrate improves select aspects of sexual function in men treated with radiotherapy for prostate cancer. J Urol. 2014 Sep;192(3):868-74.	brak wyników dotyczących jakości życia
49	Zhou ES, Kim Y, Rasheed M, Benedict C, Bustillo NE, Soloway M, Kava BR, Penedo FJ. Marital satisfaction of advanced prostate cancer survivors and their spousal caregivers: the dyadic effects of physical and mental health. Psychooncology. 2011 Dec;20(12):1353-7.	brak wartości użyteczności w populacji chorych z przerzutowym RGK
50	Zhang AY, Fu AZ. Cost-effectiveness of a behavioral intervention for persistent urinary incontinence in prostate cancer patients. Psychooncology. 2015 May 12.	nieprawidłowa populacja, brak wartości użyteczności w wydzielonej populacji chorych z przerzutowym RGK

Aneks 3. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ²

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	7.1.1, 7.2.1, 8.1.1, 8.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	7.1.2, 7.1.3, 7.2.2, 7.2.3, 8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	6.4.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	7, 8	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	7, 8	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	7, 8	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	7, 8	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	7, 8	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	7.1.4, 7.2.4, 8.1.4, 8.2.4	tak

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.2.2, 6.2.3	tak; parametry skuteczności przedstawiono oddzielnie w różnych tabelach ze względu na ich zróżnicowanie, parametry kosztowe podsumowano w Tab. 34
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	3 (perspektywa), 4 (horyzont czasowy), 6.1 (ogólne), 6.2.1 (populacja), 6.2.2 (parametry kliniczne – wyniki zdrowotne i użyteczność), 6.2.3 (parametry kosztowe), 6.3 (dyskontowanie), 6.5 (analiza wrażliwości), 6.6 (analiza progowa)	tak
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3 Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4 Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5 Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	7	tak
bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	8	tak
6 Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7 Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	6.3, 7, 8	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8 Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	6.4.2	tak
9 Czy analiza wrażliwości zawiera:		
określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	6.5	tak
uzasadnienie zakresów zmienności,	6.5	tak
oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	7.1.2, 7.1.3, 7.2.2, 7.2.3, 8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3	tak
10 Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	3, 7, 8	tak

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	3, 7, 8	tak
11 Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4	tak
12 Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	6.4.1.1, 6.4.2.1	tak
Ogólne adnotacje		
13 Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	13
Tab. 2. Czas trwania leczenia.....	22
Tab. 3. Przeżycie całkowite w docelowej populacji chorych: wyniki dopasowania rozkładów do rezultatów badania klinicznego COU-AA-302.....	25
Tab. 4. Przeżycie wolne od progresji choroby w docelowej populacji chorych: wyniki dopasowania rozkładów do rezultatów badania klinicznego COU-AA-302.....	26
Tab. 5. Współczynniki regresji uzyskane w modelu OLS dla skali FACT-P.....	27
Tab. 6. Średnie wartości użyteczności uzyskane na koniec badania COU-AA-302.....	29
Tab. 7. Średnie początkowe wartości użyteczności uzyskane w badaniu COU-AA-301.....	29
Tab. 8. Wyniki analiz regresji wielokrotnej: zmiana wartości użyteczności w czasie względem wartości wyjściowych.....	29
Tab. 9. Wartości użyteczności stanów zdrowotnych zaimplementowane w modelu na podstawie badania COU-AA-302 i COU-AA-301.....	30
Tab. 10. Częstość zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, zaobserwowanych w podgrupie chorych bez objawów i z ECOG=0 i wynikiem w skali Gleason'a <8 w badaniu COU-AA-302.....	31
Tab. 11. Częstość zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia w leczeniu po progresji.....	32
Tab. 12. Zużycie zasobów przed progresją – opinia eksperta.....	35
Tab. 13. Zużycie zasobów w stanie po progresji (leczenie II linii) – opinia eksperta.....	36
Tab. 14. Czas leczenia (tygodnie) w stanie po progresji (leczenie II linii).....	37
Tab. 15. Zużycie zasobów związane z opieką końca życia – opinia eksperta.....	38
Tab. 16. Zużycie zasobów związane z wystąpieniem działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia –opinia eksperta.....	39
Tab. 17. Wysokość refundacji preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) – wariant bez RSS.....	42
Tab. 18. Wysokość refundacji preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) – wariant z RSS.....	42
Tab. 19. Preparaty prednizonu refundowane w Polsce wraz z liczbą sprzedanych opakowań w 2014 roku.....	43
Tab. 20. Preparaty prednizonu refundowane w Polsce wraz z oszacowaniem ceny za 1 mg z perspektywy wspólnej i z perspektywy NFZ.....	43
Tab. 21. Leczenie przed progresją – koszty procedur medycznych (PLN/30 dni).....	45
Tab. 22. Tygodniowy koszt leczenia skojarzonego w oparciu o Obwieszczenie MZ.....	46
Tab. 23. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.....	46
Tab. 24. Leczenie po progresji – koszty procedur medycznych (PLN/30 dni).....	48
Tab. 25. Leczenie po progresji – koszty leków przeciwbólowych (PLN/ 30 dni).....	48
Tab. 26. Koszty monitorowania uwzględnione w modelu.....	49
Tab. 27. Leczenie po progresji – koszty zakupu i podania leków.....	49
Tab. 28. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych po progresji.....	50
Tab. 29. Koszty leczenia po progresji uwzględnione w modelu*.....	50

Tab. 30. Koszty łączne leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia (PLN).....	51
Tab. 31. Opieka końca życia – koszty procedur medycznych (PLN/90 dni).....	52
Tab. 32. Opieka końca życia – koszty leków (PLN/90 dni).....	52
Tab. 33. Opieka końca życia – koszt całkowity uwzględniony w modelu (PLN/90 dni).....	53
Tab. 34. Parametry kosztowe (PLN) – podsumowanie.....	53
Tab. 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla abirateronu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 18.08.2015 r.....	55
Tab. 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla abirateronu w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 18.08.2015 r.....	56
Tab. 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla abirateronu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 18.08.2015 r.....	56
Tab. 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla abirateronu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 18.08.2015 r.....	57
Tab. 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla abirateronu w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 18.08.2015 r.....	57
Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 18.08.2015 r.....	62
Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>) do dnia 18.08.2015 r.....	62
Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 18.08.2015 r.....	62
Tab. 43. Użyteczności oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	65
Tab. 44. Użyteczności związane z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych.....	69
Tab. 45. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	71
Tab. 46. Zestawienie kosztów: abirateron vs prednizon. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	74
Tab. 47. Wyniki analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z prednizonem. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	74
Tab. 48. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	75
Tab. 49. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z prednizonem. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	76
Tab. 50. Wyniki analizy progowej. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	78
Tab. 51. Zestawienie kosztów: abirateron vs prednizon. Perspektywa wspólna. Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	79
Tab. 52. Wyniki analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z prednizonem. Perspektywa wspólna. Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	79
Tab. 53. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Perspektywa wspólna. Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	80
Tab. 54. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z prednizonem. Perspektywa wspólna. Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	81

Tab. 55. Wyniki analizy progowej. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	83
Tab. 56. Zestawienie kosztów: abirateron vs prednizon. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	84
Tab. 57. Wyniki analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z prednizonem. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	85
Tab. 58. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	86
Tab. 59. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z prednizonem. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	87
Tab. 60. Wyniki analizy progowej. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	89
Tab. 61. Zestawienie kosztów: abirateron vs prednizon. Perspektywa wspólna. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	90
Tab. 62. Wyniki analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z prednizonem. Perspektywa wspólna. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	90
Tab. 63. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Perspektywa wspólna. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	91
Tab. 64. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności abirateronu w porównaniu z prednizonem. Perspektywa wspólna. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	92
Tab. 65. Wyniki analizy progowej. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	94
Tab. 66. Wyniki analizy: abirateron+prednizon vs prednizon.....	97
Tab. 67. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.....	104
Tab. 68. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.....	104
Tab. 69. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	105
Tab. 70. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	107

Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla abirateronu (diagram QUOROM ³⁹ /PRISMA ⁴⁰).....	60
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, aktualizacja do dnia 18.08.2015 r. – (diagram QUOROM ³⁹ /PRISMA ⁴⁰).....	64
Ryc. 3. Wykres <i>scatter plot</i> : abirateron vs prednizon. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	76
Ryc. 4. Krzywa akceptowalności: abirateron vs prednizon. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	77
Ryc. 5. Wykres <i>scatter plot</i> : abirateron vs prednizon. Perspektywa wspólna. Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	81
Ryc. 6. Krzywa akceptowalności: abirateron vs prednizon. Perspektywa wspólna. Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	82
Ryc. 7. Wykres <i>scatter plot</i> : abirateron vs prednizon. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	87
Ryc. 8. Krzywa akceptowalności: abirateron vs prednizon. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	88
Ryc. 9. Wykres <i>scatter plot</i> : abirateron vs prednizon. Perspektywa wspólna. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	92
Ryc. 10. Krzywa akceptowalności: abirateron vs prednizon. Perspektywa wspólna. Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	93

Piśmiennictwo

¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) Warszawa, kwiecień 2009 (dostęp 2015.08.20).

² 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/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf (dostęp 2015.08.20).

³ ██████████ Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami bez objawów. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, wrzesień 2015.

⁴ Załącznik B.56. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61) (dostęp 2015.08.20).

⁵ ██████████ M. Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami bez objawów. Analiza kliniczna. Warszawa, wrzesień 2015.

⁶ National Institute for Health and Care Excellence Single technology appraisal (STA). Abiraterone acetate (Zytiga®) for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer in men not previously treated with chemotherapy. February 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag434/documents> (dostęp 2015.08.20).

⁷ Scher HI, Morris MJ, Kelly WK, i wsp. Prostate cancer clinical trial end points: "RECIST"ing a step backwards. Clin Cancer Res. 2005; 11 (14): 5223-32.

⁸ Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med. 1989; 321 (7): 419-24.

⁹ Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, i wsp. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 1998; 339 (15): 1036-42.

¹⁰ Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, i wsp. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. Urology. 2001; 57 (4): 727-32.

¹¹ Mukherji, D., A. Eichholz, et al. Management of metastatic castration-resistant prostate cancer: Recent advances. Drugs. 2012; 72 (8): 1011-28.

¹² Nemunaitis, J. Sipuleucel-T in metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC): Clinical evidence of the immunologic mechanism of action (MOA). Molecular Therapy. 2012; 20: S131.

- ¹³ Kantoff, P. W., C. S. Higano, i wsp. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363 (5): 411-22.
- ¹⁴ de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, i wsp. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010; 376 (9747): 1147-54.
- ¹⁵ Pazdur R. NDA-201023 Approval of Cabazitaxel. U.S. Food and Drug Administration; 2010; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2010/201023s000ltr.pdf (dostęp 2015.08.20).
- ¹⁶ Fizazi K, Scher HI, Molina A, i wsp. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012; 13 (10): 983-92.
- ¹⁷ Pazdur R. NDA 202379 Approval: Zytiga (abiraterone acetate) Tablets, 250 mg. Food and Drug Administration; 2011; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2011/202379s000ltr.pdf (dostęp 2015.08.20)
- ¹⁸ Logothetis, C. J., E. Efstathiou, i wsp. Abiraterone acetate. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2011; 10 (8): 573-4.
- ¹⁹ Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ, Carles J, Flaig TW, Taplin ME, Higano CS, de Souza P, de Bono JS, Griffin TW, De Porre P, Yu MK, Park YC, Li J, Kheoh T, Naini V, Molina A, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 Feb; 16(2): 152-60.
- ²⁰ Payne, H., A. Bahl, i wsp. Optimizing the care of patients with advanced prostate cancer in the UK: Current challenges and future opportunities. *BJU Int*. 2012; 110 (5): 658-67.
- ²¹ Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, i wsp. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010; 14 (2): 1-184, iii-iv.
- ²² Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):138-48.
- ²³ Mosteller RD. Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med*. 1987; 317 (17): 1098.
- ²⁴ Latimer N. Nice DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials – Extrapolation with Patient-Level Data. Available from

<http://www.nicedsu.org.uk>. Sheffield, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence Decision Support Unit; 2011.

²⁵ Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011.; <http://www.nicedsu.org.uk> (dostęp 2015.08.20).

²⁶ Diels J, Spencer M, Hamberg P, i wsp. Mapping FACT-P to EQ-5D in a Large Cross-sectional Study of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients. Poster presented at: ISPOR 15th Annual European Congress; 3-7 November, 2012; Berlin, Germany.

²⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r. (dostęp 2015.08.26).

²⁸ Komunikaty DGL, NFZ; <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2> (dostęp 2015.08.20).

²⁹ Indeks leków Medycyny Praktycznej. <http://indeks.mp.pl/> (dostęp 2015.08.20).

³⁰ Zarządzenie Nr 20/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2015 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii; <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6416>; (dostęp 2015.08.20).

³¹ 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; <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6417> (dostęp 2015.08.20).

³² Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna; <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6414>; (dostęp 2015.08.20).

³³ Zarządzenie Nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne; <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6469> (dostęp 2015.08.20).

³⁴ Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna; <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5819>; (dostęp 2015.08.20).

³⁵ Stelmach A, Potemski P (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Nowotwory układu moczowo-płciowego. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-płciowego.pdf; (dostęp 2015.03.16).

³⁶ Informator o umowach. Narodowy Fundusz Zdrowia.

<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (dostęp 2015.08.20).

³⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 246/2014 z dnia 24 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., we wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby.” http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/222/REK/RP_246_2014_Xtandi.pdf (dostęp 2015.08.20).

³⁸ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters.

<http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> (dostęp 2015.08.20).

³⁹ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896-900.

⁴⁰ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

⁴¹ Zytiga® (abirateron) w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. Kraków 2012.

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/113/AW/113_AW_2_OT-4351-27_analiza_ekonomiczna_Zytiga_rak_gruczolu_krokowego_2013.04.30.pdf (dostęp 2015.08.20).

⁴² Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Zytiga (octan abirateronu), tabletki, 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363 w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61). Analiza weryfikacyjna. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/113/AWA/113_AWA_OT-4351-27_Zytiga_rak_gruczolu_krokowego_2013.04.30.pdf (dostęp 2015.08.20).

⁴³ Gong CL, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of abiraterone and sipuleucel-T in asymptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 Oct;12(10):1417-25.

⁴⁴ Bahl A, Masson S, Malik Z, Birtle AJ, Sundar S, Jones RJ, James ND, Mason MD, Kumar S, Bottomley D, Lydon A, Chowdhury S, Wylie J, de Bono JS. Final quality of life and safety data for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel in the UK Early Access Programme (EAP) (NCT01254279). *BJU Int*. 2015 Jan 30.

⁴⁵ Lortot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, Higoano CS, Noonberg S, Holmstrom S, Mansbach H, Perabo FG, Phung D, Ivanescu C, Skaltsa K, Beer TM, Tombal B. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 May;16(5):509-21.

- ⁴⁶ Mowatt G, Scotland G, Boachie C, Cruickshank M, Ford JA, Fraser C, Kurban L, Lam TB, Padhani AR, Royle J, Scheenen TW, Tassie E. The diagnostic accuracy and cost-effectiveness of magnetic resonance spectroscopy and enhanced magnetic resonance imaging techniques in aiding the localisation of prostate abnormalities for biopsy: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 17(20): vii-xix, 1-281.
- ⁴⁷ Skaltsa K, Longworth L, Ivanescu C, Phung D, Holmstrom S. Mapping the FACT-P to the preference-based EQ-5D questionnaire in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Value Health*. 2014 Mar;17(2):238-44.
- ⁴⁸ Stopeck A, Rader M, Henry D, Danese M, Halperin M, Cong Z, et al. Cost-effectiveness of denosumab vs zoledronic acid for prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States. *J Med Econ*. 2012; 15(4): 1-12.
- ⁴⁹ Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M, Sleep D. Quality of life findings from a multi-center, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Qual Life Res*. 2007;16(4):571-5.
- ⁵⁰ Volk RJ, Cantor SB, Cass AR, Spann SJ, Weller SC, Krahn MD. Preferences of husbands and wives for outcomes of prostate cancer screening and treatment. *J Gen Intern Med*. Apr 2004;19(4):339-48.
- ⁵¹ Wu EQ, Mulani P, Farrell MH, Sleep D. Mapping FACT-P and EORTC QLQ-C30 to patient health status measured by EQ-5D in metastatic hormone-refractory prostate cancer patients. *Value Health*. 2007;10(5):408-14.
- ⁵² Negreiro F, Pereira C, Pereira H, Silva C. Economic analysis of erlotinib, doxorubicin, pemetrexed, and best supportive care as 2nd and 3rd line treatment of non-small cell lung cancer. Poster presented at: ISPOR 11th Annual European Congress; 8-11 November, 2008; Athens, Greece.
- ⁵³ Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. Sep 18 2006;95(6):683-90.
- ⁵⁴ Beusterien KM, Davies J, Leach M, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:50.
- ⁵⁵ Ossa DF, Briggs A, McIntosh E, Cowell W, Littlewood T, Sculpher M. Recombinant erythropoietin for chemotherapy-related anaemia: economic value and health-related quality-of-life assessment using direct utility elicitation and discrete choice experiment methods. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(3):223-37.
- ⁵⁶ Grutters JP, Joore MA, Wiegman EM, et al. Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. *Thorax*. Oct 2010;65(10):903-7.
- ⁵⁷ Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. Dec 2008;62(3):374-380.
- ⁵⁸ Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:84.

⁵⁹ Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, et al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(5):1091-1096.

⁶⁰ Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=909> (dostęp 2015.08.20).

⁶¹ Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, Cornford P, Culine S, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2015.

⁶² Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U. 2009 nr 137 poz. 1126).