



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza ekonomiczna

Wersja: 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.

ul. Rejtana 17/5

02 - 516 Warszawa

Tel. 22 542 41 54

E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Astellas Pharma Sp. z o. o.

Warszawa, 7 lutego 2017 r.

[REDACTED]

[REDACTED]

W dniu 7 lutego 2017 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia OT.4351.1.2017.JM.KP.2. Pierwotnie analiza została zakończona 29 czerwca 2016 r.

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

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE].

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	15
3. Perspektywa	15
4. Horyzont czasowy	16
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	16
5.1. Skuteczność kliniczna	16
5.2. Skuteczność kliniczna na podstawie analizy post-hoc.....	21
5.3. Profil bezpieczeństwa	24
5.4. Jakość życia.....	25
5.4.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej.....	25
5.4.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i>	25
5.4.3. Jakość życia w modelu Markowa	25
6. Technika analityczna.....	31
7. Analiza kosztów.....	32
7.1. Koszt leków.....	34
7.1.1. Dawkowanie leków.....	34
7.1.2. Ceny leków	35

7.2. Koszt podania i przepisania leków	37
7.3. Koszt leczenia wspomagającego	37
7.3.1. Koszt leków stosowanych w ramach leczenia wspomagającego	38
7.3.2. Koszt świadczeń w ramach leczenia wspomagającego	43
7.3.3. Całkowity koszt leczenia wspomagającego	44
7.4. Koszt diagnostyki (kwalifikacji oraz monitorowania i oceny skuteczności leczenia) w Programie lekowym	46
7.5. Koszt leczenia po progresji	47
7.5.1. Koszt leków i świadczeń stosowanych po progresji choroby	47
7.5.2. Koszt monitorowania leczenia po progresji choroby	47
7.5.3. Całkowity koszt terapii BSC po progresji choroby	49
8. Modelowanie	50
8.1. Struktura modelu	51
8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	53
8.2.1. Krzywe OS i PFS dla chorych leczonych BSC	54
8.2.2. Krzywe OS i PFS dla chorych leczonych ENZ	56
8.2.3. Krzywe OS i PFS dla chorych leczonych ABI	57
8.2.4. Kalkulacja prawdopodobieństw przejść na podstawie danych klinicznych	59
8.3. Założenia i dane wejściowe	61
8.3.1. Założenia konserwatywne	62
8.4. Dyskontowanie	62
8.5. Walidacja modelu	63

9. Wyniki analizy	63
9.1. Koszty i wyniki zdrowotne poszczególnych terapii.....	64
9.2. Analiza kosztów-użyteczności.....	65
9.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	66
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	69
11. Analiza progowa	79
12. Ograniczenia i założenia	80
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	84
14. Dyskusja	85
15. Załączniki	88
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych.....	88
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych.....	88
15.1.2. Strategia wyszukiwania.....	89
15.1.3. Selekcja badań.....	89
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy.....	91
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych.....	91
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	94
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	94
15.2.2. Strategia wyszukiwania.....	95
15.2.3. Selekcja badań.....	95

15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	97
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	97
15.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...	99
15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	100
15.5. Dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych.....	103
15.6. Testowanie proporcjonalności hazardu OS i PFS dla ENZ i ABI	104
15.7. Zależny od czasu hazard w przypadku OS dla ABI	112
15.8. Wyniki badania ankietowego.....	116
16. Spis tabel	119
17. Spis rysunków	123
18. Bibliografia.....	125

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABI	octan abirateronu
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BPI	ang. <i>brief pain inventory</i> - kwestionariusz do oceny nasilenia bólu
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – zalecana dobową dawkę leku
DOC	docetaksel
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENZ	enzalutamid
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire - 5 Dimensions</i> – kwestionariusz opracowany przez wielośrodkowy i wielodyscyplinarny zespół ekspertów europejskich, służący do oceny jakości życia w 5 obszarach
ERG	ang. <i>Evidence Review Group</i> - zespół dokonujący weryfikacji raportów oceny technologii medycznej dla NICE
FACT-P	ang. <i>The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i> – funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego, kwestionariusz oceny jakości życia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
mCRPC	ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
mHRPC	ang. <i>metastatic hormone-refractory prostate cancer</i> – hormonooporny rak gruczołu krokowego z przerzutami
mPFS	ang. <i>modified progression free survival</i> – zmodyfikowany czas przeżycia wolnego od progresji choroby
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PDIs	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	Placebo

Skrót	Rozwinięcie
PSA	ang. <i>prostate-specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> - instrument podziału ryzyka
rPFS	ang. <i>radiographic progression-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego
SDis	ang. <i>stable disease</i> – stabilna choroba
SRE	ang. <i>skeletal-related events</i> – zdarzenia szkieletowe
STA	ang. <i>single technology appraisal</i> – ocena technologii medycznej złożonej do NICE
TTD	ang. <i>time to treatment discontinuation</i> – czas do zakończenia leczenia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w *Programie lekowym leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego* (nazywanym dalej *Programem lekowym*). Obecnie lek Xtandi® nie jest finansowany przez płatnika publicznego.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywy płatnika publicznego) oraz z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego i pacjenta) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W analizie porównano enzalutamid (ENZ) z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. octanem abirateronu (ABI).

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

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.

Odnaleziono badania, w których bezpośrednio porównano ENZ z. placebo (PLC) (badanie *AFFIRM*) oraz ABI z PLC (*COU-AA-301*). Nie odnaleziono natomiast badań, w których dokonano bezpośredniego porównania ENZ z. ABI. W związku z tym w *Analizie klinicznej* wykonano porównanie pośrednie ENZ i ABI.

W analizie, w celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) do warunków polskich zaadaptowano model uprzednio zweryfikowany przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii), który otrzymano od Zamawiającego. W modelu tym uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) i czas przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) – mające bezpośrednie przełożenie na oszacowaną wartość dodatkowych lat życia skorygowanych jakością (QALY) w porównaniu ENZ w stosunku do ABI.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej, przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: badań *AFFIRM* oraz *COU-AA-301*; *Zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych na 2013 rok*; *Charakterystyk Produktów Leczniczych* (między innymi dla leków Xtandi®, Zytiga®, Zomikos®), danych WHO, opinii ekspertów klinicznych zebranych w badaniu ankietowym, weryfikowanym wcześniej przez AOTMiT oraz danych refundacyjnych NFZ.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ, komunikatów NFZ oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*). Cenę jednostkową leku Xtandi® (enzalutamidu) uzyskano od Zamawiającego.

Dla porównania ENZ w stosunku do ABI (w związku z różnicami w skuteczności i profilu bezpieczeństwa) uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne) zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej: koszt leków podawanych w ramach *Programu lekowego*, koszt podania i przepisania leków w ramach *Programu lekowego* oraz BSC, koszt stosowania leczenia wspomagającego (leków

stosowanych w ramach leczenia wspomagającego, świadczeń realizowanych w ramach leczenia wspomagającego, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach leczenia wspomagającego), koszt diagnostyki (kwalifikacji oraz monitorowania i oceny skuteczności leczenia) w ramach *Programu lekowego*.

[REDACTED]

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

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

WYNIKI ANALIZY

Średnia długość życia chorych skorygowana o jego jakość w uwzględnionym horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi 1,021 QALY w przypadku terapii ENZ oraz 0,862 QALY w przypadku terapii ABI. Wynik inkrementalny jest równy 0,159 QALY, co oznacza, że chorzy stosujący terapię ENZ zyskują około 0,196 lat życia skorygowanych o jakość względem chorych leczonych ABI.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego ENZ wynosi [REDACTED] (204,9 tys. PLN bez RSS), w przypadku ABI jest to 70,5 tys. PLN. Różnica w kosztach wynosi około [REDACTED] (134,4 tys. PLN bez RSS).

Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania ENZ zamiast ABI wynosi [REDACTED] [REDACTED] (844,1 tys. PLN bez RSS).

[REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego ENZ wynosi [REDACTED] (205,1 tys. PLN bez RSS), w przypadku ABI jest to 70,7 tys. PLN. Różnica w kosztach wynosi [REDACTED] (134,4 tys. PLN bez RSS).

Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania ENZ zamiast ABI wynosi [REDACTED] [REDACTED] (844,0 tys. PLN bez RSS).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania ENZ względem ABI mają: koszt leku Zytiga® (octanu abirateronu), testowane wartości HR dla modelowania OS dla ENZ i ABI, sposób modelowania krzywych OS dla ENZ i dla ABI.

Wynik porównania cechuje się umiarkowaną wrażliwością na zmianę stóp dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanego RSS koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu ENZ zamiast ABI jest niższy od obowiązującego obecnie proggu opłacalności (ustalonego na poziomie 130 002 PLN). Całkowity koszt leczenia przy pomocy ENZ zamiast ABI jest nieznacznie wyższy, co wynika z dłuższego czasu wolnego od progresji oraz czasu przeżycia całkowitego w przypadku chorych stosujących ENZ. Wskazano jednak, że stosowanie ENZ zamiast ABI wiąże się z korzyścią zdrowotną dla chorych w postaci dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość.

Wyniki porównania wskazują, że stosowanie ENZ zamiast ABI pozwala chorym uzyskać średnio 0,196 dodatkowych lat życia, co przekłada się na 0,159 lat życia skorygowanych o

jakość. Terapia ENZ wskazuje ponadto przewagę względem ABI w zakresie wszystkich istotnych punktów klinicznych, w tym czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego. Udowodniono ponadto, że stosowanie ENZ wiąże się z większą poprawą jakości życia niż stosowanie ABI oraz z większym odsetkiem chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie. Przewaga ENZ w zakresie wskazanych wyników zdrowotnych dowodzi jego wyższej skuteczności niż ABI.

Podkreślić należy, że ENZ w przeciwieństwie do ABI nie jest podawany razem z kortykosteroidami (prednizon/prednizolon), a więc może być podawany razem z jedzeniem. Taki sposób podania eliminuje możliwość wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem kortykosteroidów.

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

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

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

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem (DOC)¹;

Interwencja:

- ⊕ enzalutamid (ENZ);

Komparator:

- ⊕ octan abirateronu (ABI);

Wyniki:

- ⊕ czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS ang. *progression free survival*) modelowany w oparciu o TTD (ang. *time to treatment discontinuation*) lub alternatywnie w oparciu o mPFS (ang. *modified progression free survival*);
- ⊕ czas przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*);
- ⊕ lata życia skorygowane o jakość (QALY ang. *quality adjusted life years*);
- ⊕ koszty wyrażone w PLN.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych na

¹ Szczegółowy opis populacji docelowej znajduje się w *Analizie klinicznej* [56]. Uwzględniona w analizie ekonomicznej populacja jest zgodna z populacją opisaną w części klinicznej raportu.

przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem [56].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [56]. Jako komparator dla leku ENZ wskazano ABI, który jest obecnie stosowany i refundowany w Polsce w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (refundacja w ramach *Programu lekowego B.56 Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego*).

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na zaadaptowanym do warunków polskich modelu Markowa (model otrzymano od Zamawiającego), w którym uwzględniono wyniki porównania pośredniego dla ENZ w stosunku do ABI.

Jako miarę korzyści zdrowotnych w modelu uwzględniono: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) modelowany w oparciu o TTD lub alternatywnie w oparciu o mPFS. Na podstawie modelowania tych wartości oraz danych dotyczących jakości życia chorych związanych z ich stanem obliczono wartość QALY. Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [56].

Wyniki opłacalności uzyskane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań (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)* analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [98]) dalej zwanej perspektywą płatnika publicznego;
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [81] dalej zwanej perspektywą wspólną.

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [3, 81].

W związku z faktem, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Ze względu na krótki oczekiwany czas trwania życia chorych w analizowanej populacji (mediana przeżycia w przypadku stosowania ENZ wynosi 17,8 miesiąca, mediana dla ABI wynosi 15,8 miesiąca [56]), przyjęto, że 10-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej. Potwierdzają to wyniki walidacji modelowania, które wskazują na 10-letnie przeżycie na poziomie 0% dla chorych leczonych ENZ oraz ABI (rozdział 8.5.).

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W *Analizie klinicznej* włączono 1 badanie eksperymentalne porównujące ENZ w stosunku do BSC – badanie *AFFIRM*. Wyniki badania zaczerpnięto z: 2 publikacji (*Sternberg 2014* [90]; *Scher 2012* [85]), 11 posterów konferencyjnych (*de Bono 2013a* [29], *de Bono 2013b* [31], *Loriot 2013* [63], *Merseburger 2013* [65], *Miller 2013* [66], *Saad 2013* [83], *Scher 2013a* [86],

Scher 2013b [87], Sternberg 2013 [91], ASCO 2012 [45] i Fizazi 2012a [42]) oraz z 2 dokumentów wydanych odpowiednio przez EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) i FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) (EMA 2013 [36] i FDA 2012 [40]).

W analizie włączono dwa badania eksperymentalne porównujące ABI w stosunku do BSC. Badanie COU-AA-301 [30, 41, 61, 68], którego wyniki pochodzą z: 2 publikacji (*de Bono 2011* [30] i *Fizazi 2012b* [41]), 5 posterów konferencyjnych (*Goodman 2014* [46], *Harland 2013* [49], *Montgomery 2015* [67], *Mulders 2014* [68] i *Logothetis 2012* [61]), 1 abstraktu konferencyjnego *Saad 2011* [82] i dokumentu wydanego przez EMA (EMA 2012 [37]). Badanie *Sun 2016* [96], które stanowi pomostowe badanie przeprowadzone wśród chorych rasy żółtej, symulujące badanie COU-AA-301.

Dotychczasowe walidowane opracowania HTA dla octanu abirateronu wykonywane były na podstawie badania COU-AA-301. Opracowania te dostarczają dodatkowych informacji o ABI, które pozwalają na przeprowadzenie wiarygodnego porównania ENZ z ABI (opracowanie NICE TA 259 [73]). Ponadto na podstawie wyników *Analizy klinicznej* należy stwierdzić, że wyniki badania *Sun 2013* nie różnią się w sposób znaczący względem wyników badania COU-AA-301 (wyniki porównania pośredniego ENZ z ABI nie różnią się po uwzględnieniu wyników badania *Sun2013*). W związku z tym faktem w analizie ekonomicznej porównano ENZ z ABI przy wykorzystaniu wyników badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*.

W porównaniu pośrednim ENZ z ABI (badanie *AFFIRM*, badanie *COU-AA-301*) skuteczność terapii była oceniana na podstawie badań klinicznych dla następujących punktów końcowych²:

- ⊕ czas przeżycia całkowitego;
- ⊕ ocena jakości życia (kwestionariusz FACT-P, ang. *The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* – funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego);
- ⊕ progresja choroby:

² Dla porównania pośredniego (badanie COU-AA-301) zdecydowano się uwzględnić punkty końcowe wspólne z badaniem *AFFIRM*, które oceniano w możliwie najbardziej zbliżonym okresie raportowania.

- ⊕ czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA;
- ⊕ czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego (rPFS);
- ⊕ czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych.
- ⊕ odpowiedź na leczenie:
 - ⊕ odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA;
 - ⊕ obiektywna odpowiedź na leczenie.

Uzyskano istotnie statystyczne wyniki dla porównania ENZ vs. ABI dla różnic w PFS (zarówno na podstawie stężenia PSA, jak i na podstawie badania radiograficznego) oraz dla odpowiedzi na leczenie. Odnotowano również statystycznie istotną przewagę ENZ nad ABI w częstości występowania poprawy jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza FACT-P.

Spośród wszystkich wyników, różnice w czasie przeżycia całkowitego oraz w czasie przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych dla porównania ENZ z ABI okazały się nieistotne statystycznie, choć w przypadku czasu przeżycia całkowitego wyraźnie widać, iż parametr ten u chorych poddanych terapii ENZ ma wyższą – korzystniejszą wartość. Podkreślić również należy, że wynik analizy wieloczynnikowej³ (rodzaj analizy, który pozwala uwzględnić występowanie efektu interakcyjnego zmiennych niezależnych) dla czasu przeżycia całkowitego (porównanie pośrednie ENZ z ABI) okazał się istotny statystycznie.

Powyższe wyniki świadczą o przewadze leczenia ENZ względem ABI w zakresie skuteczności i jednocześnie stanowią podstawę do wykonania analizy ekonomicznej techniką kosztów-użyteczności.

Z uwagi na fakt, że rPFS w uwzględnionych badaniach klinicznych raportowany był w interwałach 3 miesięcznych eksperci brytyjscy biorący udział przy walidacji modelu centralnego uznali za zasadne, aby w analizie porównawczej ENZ z ABI uwzględnić dodatkowy punkt końcowy (*post-hoc*) w postaci mPFS. Zmodyfikowany czas wolny od progresji choroby oznaczał czas wolny od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego przy jednoczesnym braku zdarzeń kostnych (SRE). Przedstawione

³ wynik dostosowany względem czynników prognostycznych, pod względem których odnotowano istotne różnice na początku badania [56].

podejście spotkało się z aprobatą zespołu *Evidence Review Group* (ERG⁴) oceniającą raport dla *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE⁵), którego wyniki przedstawiono w *TAG 2014* [70].

W tabelach poniżej zestawiono kluczowe wyniki odnośnie skuteczności leczenia ENZ i ABI z uwzględnieniem dodatkowego punktu mPFS (*TAG 2014*).

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

Wyniki kliniczne dla ENZ vs BSC	Czas (miesiące)	Wyniki kliniczne dla ABI vs BSC	Czas (miesiące)	Źródło danych:
mediana rPFS ENZ	8,3	mediana rPFS ABI	5,6	<i>Analiza kliniczna</i>
mediana rPFS PLC	2,9	mediana rPFS PLC	3,6	<i>Analiza kliniczna</i>
mediana OS ENZ (dane dla 576 zgonów)	17,8	mediana OS ABI	15,8	<i>Analiza kliniczna (FDA 2012)</i>
mediana OS PLC (dane dla 576 zgonów)	13,3	mediana OS PLC	11,2	<i>Analiza kliniczna (FDA 2012)</i>

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

Porównywany punkt końcowy	Wynik porównania
HR: OS ENZ vs ABI (dane dla 645 zgonów ENZ)	0,91; CI 95% (0,73; 1,13)
Interpretacja: stosowanie ENZ redukuje ryzyko zgonu o 9% w porównaniu do stosowania ABI, wynik nie jest istotny statystycznie – uwzględnione w analizie ekonomicznej, w modelowaniu	
HR: OS ENZ vs ABI (dane dla 734 zgonów ENZ)	0,94; CI 95% (0,76; 1,16)
Interpretacja: stosowanie ENZ redukuje ryzyko zgonu o 6% w porównaniu do stosowania ABI, wynik nie jest istotny statystycznie – nie uwzględniono w analizie ekonomicznej ze względu na dołączenie leczonych wcześniej BSC	
HR: OS ENZ vs ABI (analiza wieloczynnikowa*)	0,76; CI 95% (0,61; 0,96)
Interpretacja: stosowanie ENZ redukuje ryzyko zgonu o 24% w porównaniu do stosowania ABI, wynik jest istotny statystycznie;	
RD: FACT-P ENZ vs ABI	0,12 CI 95% (0,03; 0,21)
Interpretacja: chorzy stosujący ENZ mają 12% większe prawdopodobieństwo na poprawę jakości życia niż chorzy stosujący ABI	
HR: PFS radiograficzny ENZ vs ABI	0,61; CI 95% (0,50; 0,75)
Interpretacja: stosowanie ENZ redukuje ryzyko progresji choroby o 39% w porównaniu do stosowania ABI, wynik jest istotny statystycznie	
HR: PFS PSA** ENZ vs ABI	0,39; CI 95% (0,30; 0,52)
Interpretacja: stosowanie ENZ redukuje ryzyko progresji choroby o 61% w porównaniu do stosowania ABI, wynik jest istotny statystycznie	

⁴ *Evidence Review Group* - Kleijnen Systematic Reviews Ltd. [54] we współpracy z Erasmus University Rotterdam oraz Maastricht University, jako jednostka recenzująca raport oceny technologii medycznej (lek Xtandi®) przedkładany do NICE

⁵ ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii

Porównywany punkt końcowy	Wynik porównania
RD: odpowiedź PSA ENZ vs ABI	0,29; CI 95% (0,24; 0,34)
Interpretacja: chorzy stosujący ENZ mają 29% większe prawdopodobieństwo na uzyskanie odpowiedzi PSA niż chorzy stosujący ABI, wynik istotny statystycznie	
RD: Obiektywna odpowiedź*** ENZ vs ABI	0,14; CI 95% (0,08; 0,20)
Interpretacja: chorzy stosujący ENZ mają 14% większe prawdopodobieństwo na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie niż chorzy stosujący ABI, wynik istotny statystycznie	

*Analiza wieloczynnikowa informuje w tym przypadku o redukcji ryzyka, w przypadku gdy jedyną zmienną, która ma wpływ na wynik przeżycia, jest stosowanie leku (wpływ pozostałych czynników zostaje wyeliminowany)

**Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA \geq 50% względem wartości początkowych)

***Obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie)

HR – ang. *hazard ratio* – hazard względny; RD - ang. *risk difference* – różnica ryzyka

Pomimo tego, że OS dla porównania ENZ z ABI nie jest istotny statystycznie to należy podkreślić trend wskazujący na wydłużenie OS u chorych leczonych ENZ względem OS u chorych leczonych ABI. W oparciu o wartość parametru HR ENZ vs ABI wynoszącego HR = 0,91; CI 95% (0,73; 1,13) wykonano modelowanie zakładające, że mimo formalnego wykazania braku istotności statystycznej możliwe jest wykonanie oddzielnego modelowania przeżycia na podstawie danych z badań (podejście zostało uzasadnione w rozdziale 8.). W ramach analizy wrażliwości sprawdzono jak wyglądałyby wyniki gdyby modelowane przeżycie było zmodyfikowane tak, alby wartość HR przyjmowała górną bądź dolną granicę przedziału ufności (z uwagi na konstrukcję modelu – rozdział 8.2. - modyfikacji podlegały wartości HR dla czasu przeżycia całkowitego dla ENZ i ABI w porównaniu z BSC – obie w granicach przedziału ufności).

Analiza przeżycia Kaplana-Meiera dla ABI pokazuje, że krzywe (dla ABI i PLC) zbiegają w końcowym stadium analizy, wskazując, na malejący efekt zdrowotny w czasie (Rysunek 6. oraz rozdziały 15.6., 15.7.). Można zakładać, że HR dla OS może zawiązać korzyść uzyskaną przez ABI. W przypadku ENZ założenie proporcjonalnego hazardu zostało spełnione, co jest równoznaczne ze stałym efektem zdrowotnym (rozdział 15.6.). Ze względu na konstrukcję modelu (związaną z brakiem proporcjonalności HR dla krzywych przeżyć w porównaniu ENZ z ABI) w analizie wykorzystano niektóre spośród wartości HR, które uzyskano dla porównań bezpośrednich w opracowaniu *Analizy klinicznej* oraz wykonanej analizy *post-hoc* dla punktu końcowego mPFS (rozdział 5.2.). Podejście to zostało szczegółowo wyjaśnione w rozdziale 8.1.

Tabela 3.
Podsumowanie kluczowych wyników porównania skuteczności terapii ENZ z BSC oraz ABI z BSC

Porównywany punkt końcowy	Wynik porównania
HR: OS ENZ vs BSC (dane dla 645 zgonów)	0,672; CI 95% (0,573; 0,788)
Interpretacja: stosowanie ENZ redukuje ryzyko zgonu o 33% w porównaniu do stosowania BSC, wynik nie jest istotny statystycznie	
HR: OS ABI vs BSC	0,740; CI 95% (0,638; 0,859)
Interpretacja: stosowanie ABI redukuje ryzyko zgonu o 26% w porównaniu do stosowania BSC, wynik nie jest istotny statystycznie	
HR: mPFS ENZ vs BSC	0,46; CI 95% (0,40; 0,53)
Interpretacja: stosowanie ENZ redukuje ryzyko progresji choroby o 54% w porównaniu do stosowania BSC, wynik jest istotny statystycznie;	
RD: mPFS ABI vs BSC	0,63; CI 95% (0,55; 0,72)
Interpretacja: stosowanie ABI redukuje ryzyko progresji choroby o 37% w porównaniu do stosowania BSC, wynik jest istotny statystycznie;	

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Analizy klinicznej* oraz wykonanej analizy *post-hoc* dla punktu końcowego mPFS

5.2. Skuteczność kliniczna na podstawie analizy post-hoc

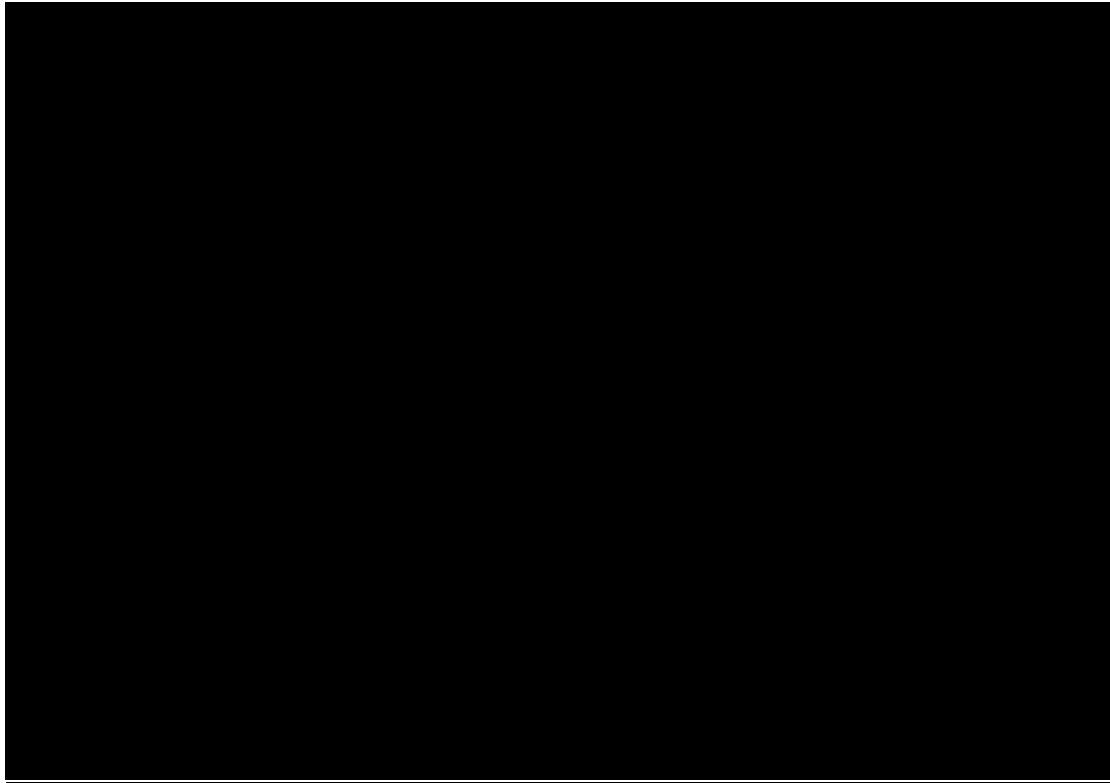
mPFS

Zmodyfikowany PFS (ang. *mPFS - modified PFS*) mierzony był na podstawie czasu do rozpoznania progresji badaniem radiograficznym, pierwszego incydentu SRE lub śmierci. Ten złożony punkt końcowy został opracowany na potrzeby modelowania w wyniku połączenia pierwszorzędowego punktu końcowego z badania *AFFIRM* i dwóch drugorzędowych punktów końcowych (rPFS i czasu do pierwszego zdarzenia SRE).

Analizę mPFS przeprowadzono z uwagi na szerszą definicję tego punktu końcowego, przez co punkt ten stanowi lepsze odzwierciedlenie rzeczywistego czasu leczenia chorych i ich rzeczywistej progresji niż miara rPFS. Definicja jest spójna z definicją przyjętą dla ABI w badaniu *COU-AA-301* [70].



Rysunek 1.



Na podstawie danych z *Single Technology Appraisal* (STA) dla ABI do NICE ustalono, że leczenie ABI również istotnie obniżało ryzyko progresji mierzonej przy pomocy mPFS w porównaniu z PLC⁶ (HR 0,63; 95% CI 0,55 to 0,72; $p < 0,0001$) [73].

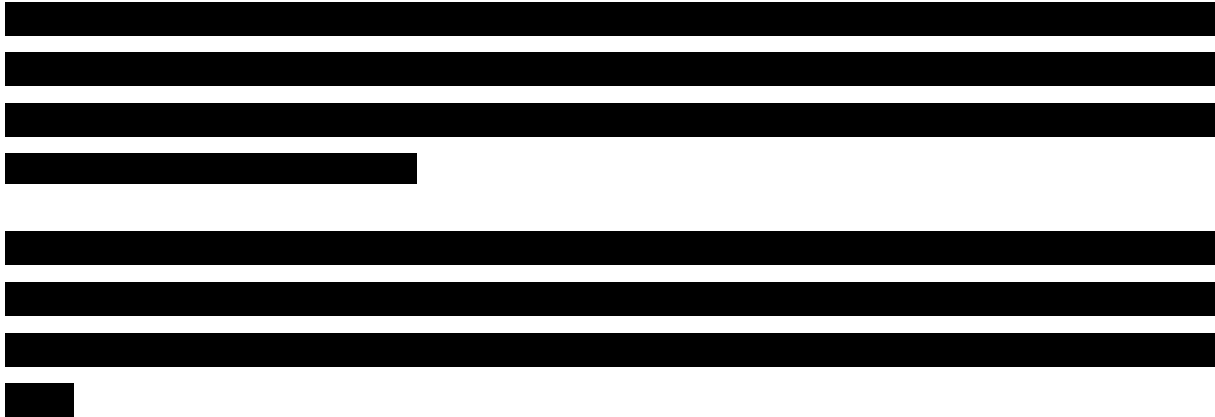
Czas do dyskontynuacji leczenia

Punkt końcowy określający czas do dyskontynuacji leczenia (TTD) został skonstruowany na potrzeby modelowania i został uznany za najlepiej oddający faktyczny stan tego, jak w rzeczywistości przebiega ocena progresji i zakończenie leczenia chorego na przerzutowego raka gruczołu krokowego w praktyce klinicznej.

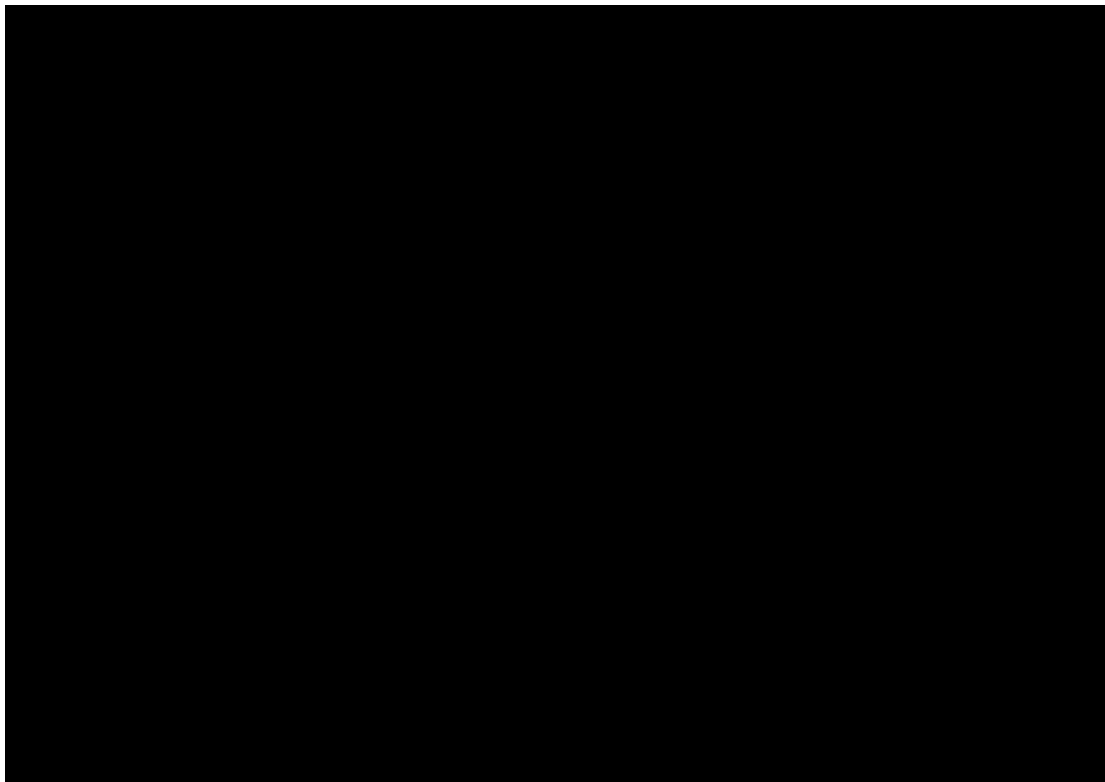
W badaniu *AFFIRM*, parametr czasu do dyskontynuacji leczenia oparty był na kryteriach dotyczących otrzymywania przez chorego przypisanej terapii do czasu udokumentowanej progresji choroby (np. potwierdzenia radiograficznego przerzutów do kości, wystąpienie SRE) i zaleceniu rozpoczęcia innej przeciwnowotworowej terapii systemowej. TTD zależy

⁶ W przypadku terapii ABI porównywano ABI+prednizon vs PLC+prednizon

również od wystąpienia działań niepożądanych. Moment wystąpienia niektórych działań niepożądanych, gdzie podawanie terapii systemowej nie było w najlepszym interesie chorego, skutkowało zaniechaniem terapii systemowej u chorego.



Rysunek 2.



Analizując wykresy TDD, rPFS i mPFS należy podkreślić, że kształt krzywej TDD jest bardziej wygładzony niż krzywej rPFS czy mPFS w związku z czym krzywa TDD prawdopodobniej precyzyjniej odzwierciedla rzeczywisty przebieg choroby.

TTD dla ABI modelowano (rozdział 8.2.3.), ze względu na brak możliwości bezpośredniego oszacowania TTD na podstawie wyników badania COU-AA-301.

5.3. Profil bezpieczeństwa

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

Zgodnie z zakładaną metodyką analizy na potrzeby oszacowania zużycia zasobów (w części kosztowej opracowania) uwzględniane będą jedynie te zdarzenia niepożądane, które występują w stopniu nasilenia⁷ ≥ 3 ., jako zdarzenia niepożądane wymagające leczenia (tj. generujące koszty). Ponadto uwzględniane będą jedynie zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% chorych, dla przynajmniej jednej z badanych technologii⁸ (występujące u co najmniej 5% w grupie badanej lub kontrolnej)

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

⁷ Zdarzenia w stopniu nasilenia 3. i 4. określono jako ciężkie zdarzenia niepożądane - zdarzenia zagrażające życiu, zdarzenia związane ze stałym lub znaczącym upośledzeniem oraz zdarzenia prowadzące do hospitalizacji lub przedłużające czas hospitalizacji. Zdarzenia te wymagają leczenia i mogą generować koszty dla płatnika. Zdarzenia w stopniu nasilenia 5. oznaczają zgon.

⁸ Należy zauważyć, że założenie to nie zaniża kosztów leczenia, gdyż wszyscy chorzy otrzymują terapię BSC, a więc koszt zdarzeń występujących u małego odsetka chorych (mniej niż 5%) można uznać jako koszt uwzględniony już w ramach terapii BSC. Ponadto wielkość takiego kosztu na tle kosztu leków jest znikoma.

obliczeniach. Podobnie nie uwzględniono potencjalnej obniżki jakości życia związanej z wystąpieniem działań niepożądanych w okresie podawania leków ENZ i ABI.

5.4. Jakość życia

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

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie 5 publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Badania te opisano w rozdziale 15.1.5.

5.4.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w Analizie klinicznej

W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* odnaleziono następujące badania randomizowane, w których oceniano poprawę lub pogorszenie jakości życia chorych:

- ⊗ *AFFIRM* (Miller 2013 [66]);
- ⊗ *COU-AA-301* [41].

Zgodnie z *Analizą kliniczną*, stosowanie ENZ zamiast BSC wiąże się z poprawą jakości życia. Wykazano także, że w grupie stosującej ENZ u mniejszego odsetka chorych niż w grupie BSC występowały objawy pogorszenia jakości życia. Odnotowano również statystycznie istotną przewagę ENZ nad ABI w częstości występowania poprawy jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza FACT-P (wynik porównania pośredniego). Wynik należy jednak traktować z ostrożnością, ze względu na znaczną niespójność okresu raportowania punktu końcowego pomiędzy grupami ENZ i ABI.

5.4.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 8.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w celu wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [72]. Kwestionariusz EQ-5D jest europejskim narzędziem służącym do oceny jakości życia składającym się z dwóch części: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach [39].

W związku z powyższym, w analizie brano przede wszystkim pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą kwestionariusza EQ-5D.

Ostatecznie w analizie jakość życia (ang. *quality of life*, QoL) chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie:

- ⊕ publikacji *Skaltsa 2014* [89] – publikację tę włączono na podstawie przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia chorych (rozdział 15.1.) i określa ona jakość życia chorych z badania *AFFIRM* będących w stanie wolnym od progresji;
- ⊕ publikacji *Sandblom 2004* [84] - publikację tę włączono na podstawie przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia chorych (rozdział 15.1.) i określa ona obniżkę jakości życia chorych w stanie po progresji (w terminalnym okresie życia chorych na raka gruczołu krokowego);
- ⊕ publikacji *Lloyd 2014* [60] – publikację tę włączono na podstawie przeglądu systematycznego do oceny jakości życia chorych (rozdział 15.1.), określa ona jakość życia m.in. u chorych w stanie po chemioterapii z wykorzystaniem docetakselu;
- ⊕ publikacji *Diels 2015* [32] – publikację tę włączono na podstawie przeglądu systematycznego do oceny jakości życia chorych (rozdział 15.1.), określa ona jakość życia chorych w stanie po chemioterapii;
- ⊕ danych uzupełniających do badania klinicznego *AFFIRM*, dostarczonych przez Zamawiającego (dotyczących wzrostu jakości życia chorych leczonych ENZ oraz obniżki jakości życia związanej z wystąpieniem SRE) [27, 77];
- ⊕ holenderskiego raportu oceny technologii medycznej dotyczącego octanu abirateronu (*Zytiga[®]*) [34] – publikacja ta określa wzrost jakości życia wynikający z leczenia chorych octanem abirateronu (mapowanie FACT-P na EQ-5D);
- ⊕ analizy ekonomicznej, *Zytiga[®] (abirateron) w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii*

zawierającej chemioterapię [1, 38] – publikacja ta potwierdza słuszność przyjęcia wzrostu jakości życia wynikającego z leczenia chorych octanem abirateronu, wskazanego w holenderskim raporcie;

- ⊕ publikacji *Sullivan 2007* [95] - publikację tę włączono na podstawie przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia chorych (rozdział 15.1.) i określa ona jakość życia chorych z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

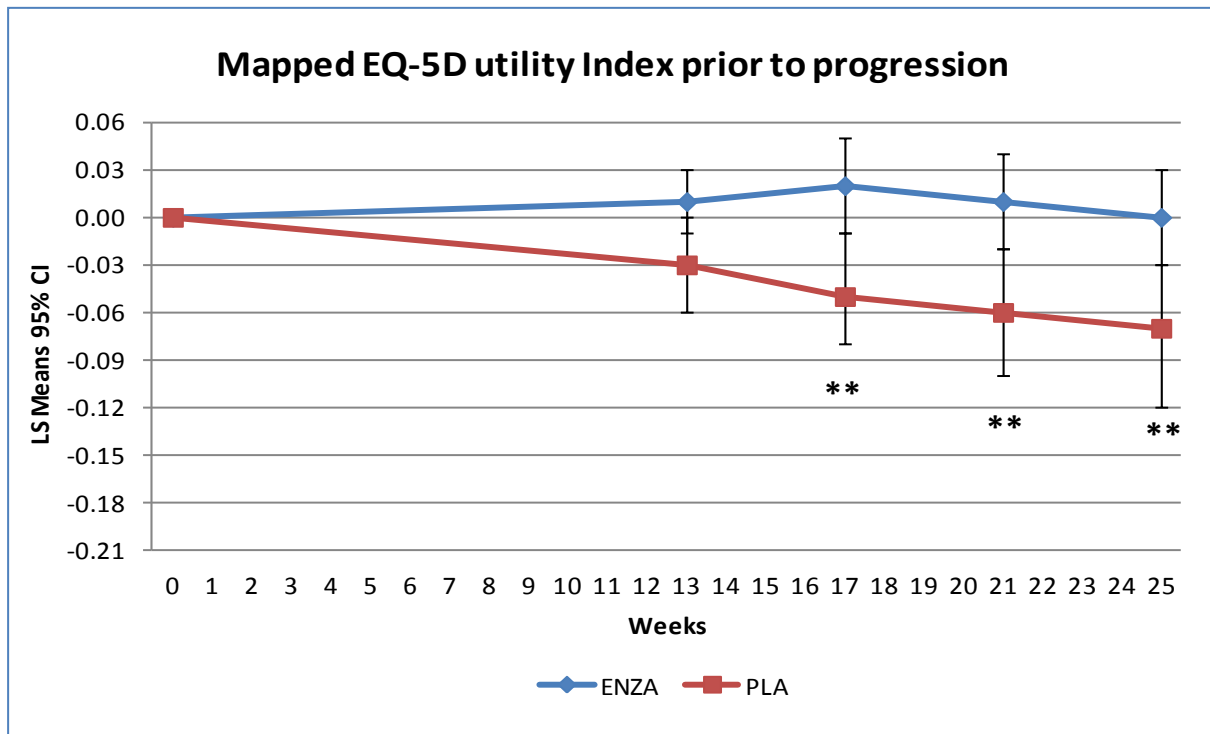
Wyniki analizy przeprowadzonej przez Zamawiającego dla wzrostu QoL chorych leczonych ENZ w stosunku do chorych leczonych PLC opisano w akapicie poniżej.

Chorzy leczeni ENZ uzyskali znacznie większą ulgę w uczuciu bólu. Pomiar BPI (ang. *brief pain inventory*, kwestionariusz do oceny nasilenia bólu) odbył się w 13. tygodniu leczenia, wykorzystano wyniki pytania nr 3 tego kwestionariusza, które dotyczyło najsilniejszego uczucia bólu w ciągu ostatnich 24 godzin (skala od 0 do 10). Spośród chorych leczonych ENZ 44,9% uzyskało ulgę, w przypadku PLC jedynie 6,7% (różnica 38,2%, 95% CI (19,4; 57,0), $p = 0,0079$) [70]. Ponadto stosowanie ENZ w porównaniu z PLC pozwoliło większemu odsetkowi chorych uzyskać poprawę jakości życia ($n=275/652$, 42.2% vs. $n=36/248$, 14.5%; $p=0.0018$). Potwierdzają to również wyniki kwestionariusza FACT-P, którego większość domen faworyzuje ENZ we wszystkich momentach pomiaru (wyjątek stanowi podkategoria social wellbeing, w przypadku której nie zaobserwowano różnicy). Wszystkie wymienione powyżej przewagi ENZ nad PLC sugerują, że jakość życia chorych leczonych ENZ powinna być wyższa niż jakość życia chorych leczonych przy pomocy PLC. Kalkulacja tego efektu względem początkowej jakości życia chorych została wykonana przy pomocy narzędzia regresji z binarną zmienną niezależną w postaci stosowania ENZ. Zmienną zależną był wynik EQ-5D obliczony przy pomocy algorytmu mapującego FACT-P, wskazanego w publikacji *Skaltsa 2014* [89]. Spośród wszystkich algorytmów wskazanych w publikacji w analizie wykorzystany został algorytm uwzględniający wartości poszczególnych podskal FACT-P (group-specific model), ze względu na najlepsze dopasowanie modelu $R^2 = 0,718$. Model uwzględniał ponadto początkowe wartości parametrów ECOG, liczbę wcześniejszych chemioterapii (1 lub ≥ 2); ból, wiek i obecność zespołu wyczerpania. Wartości współczynników dla poszczególnych parametrów i szczegółowy opis modelu mapującego FACT-P na EQ-5D znajduje się w publikacji *Skaltsa 2014*.

W wyniku wykonania regresji ustalono, że różnica w jakości życia chorych leczonych ENZ względem chorych leczonych PLC wynosi 0,06 (95% przedział ufności w granicach 0,03;

0,08). Średnia zmiana dla chorych leczonych PLC na poziomie -0,05, dla chorych leczonych ENZ 0,01. Zmianę przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 3.
Zmiana mapowanej wartości EQ-5D względem wartości początkowej



** p-value<0.005, wynik dla porównania wewnątrzgrupowego
LS mean - ang. *least squared mean* – średni wynik wyznaczony metodą najmniejszych kwadratów
źródło: Raport PRO 2012, TAG 2014 [70, 77]

Na podstawie danych z badań *AFFIRM* i *COU-AA-301* ustalono odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne SRE (postanowiono uwzględni SRE w ocenie jakości życia z uwagi na ich potencjalnie duży wpływ na wyniki). Wartości przedstawiono w tabeli poniżej, uwzględniając dla ABI wartości z porównania pośredniego. Ze względu na fakt, że nie odnotowano różnicy pomiędzy profilami bezpieczeństwa u chorych leczonych ENZ i ABI w analizie uwzględniono jednakowe wartości dla tych interwencji (średnie).

Tabela 4.
Współczynnik występowania SRE

Poszczególne SREs	Współczynnik występowania SRE* (terapia ENZ)	Współczynnik występowania SRE* (terapia ABI)	Współczynnik średni
Kompresja rdzenia kręgowego	0,12	0,12	0,12
Złamanie	0,07	0,11	0,09
Radiacja kości	0,39	0,45	0,42

Poszczególne SREs	Współczynnik występowania SRE* (terapia ENZ)	Współczynnik występowania SRE* (terapia ABI)	Współczynnik średni
Operacja kości	0,04	0,02	0,03
Łącznie	0,62	0,71	0,66

*liczba zdarzeń w okresie obserwacji podzielona przez pacjentolata – szerzej w kalkulatorze dołączonym do raportu

Na podstawie danych uzupełniających do *AFFIRM* otrzymanych od Zamawiającego, w sposób analogiczny jak dla uzysku QoL chorych leczonych ENZ lub ABI, obliczono obniżki QoL jakie wiązały się z wystąpieniem poszczególnych SRE. Średni czas trwania tych obniżek ustalono przy pomocy wyników publikacji *Botteman 2010* [6]. Wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Obniżki QoL związane z poszczególnymi SRE

Poszczególne SREs	Średnia obniżka QoL z powodu SRE	Czas w jakim występuje obniżka QoL
Kompresja rdzenia kręgowego	0,100	Miesiąc
Złamanie	0,081	Miesiąc
Radiacja kości	0,049	Miesiąc
Operacja kości	0,049	Miesiąc

Średnia roczna obniżka QoL związana z wystąpieniem SRE, przy uwzględnieniu częstości i czasu trwania danej obniżki, wynosi 0,005.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia oraz stany zdrowia chorych włączonych do badania podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionego badania oceniającego jakość życia chorych

Źródło danych	Stan zdrowia chorego	Średnia jakość życia (EQ-5D)	Uzasadnienie
Skaltsa 2014 [89]	PFS	0,69	Przyjęto, iż dane pochodzące bezpośrednio z badania są najlepszym źródłem informacji w przypadku jakości życia w stanie wolnym od progresji, gdyż zgodnie z <i>Wytycznymi AOTMiT</i> , w analizie należy dążyć do wyboru zestawu użyteczności, który będzie w największym stopniu odpowiadał charakterystyce docelowej populacji analizy ekonomicznej. Podkreślić należy, że dzięki temu uzyskano jakość życia chorych dla populacji uwzględnianej w analizie (dorośli chorzy na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii DOC). Dane te wykorzystano w analizie podstawowej. Słuszność takiego założenia potwierdza fakt, iż w analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Zytiga® (ABI) uwzględniono jakość życia w stanie wolnym od progresji wynoszącą 0,78 [1] a więc wyższą. W niniejszej analizie uwzględniono konserwatywnie wartość niższą niż 0,78. Ponadto wartość została pozytywnie zwalidowana w raporcie Evidence Review Group** dla NICE [78].
Diels 2014 [32]	PFS	0,60	Wartość została wykorzystana w analizie wrażliwości. Uznano, że wiarygodność tej wartości jest niższa niż w przypadku wartości wykorzystanej w analizie podstawowej gdyż nie dotyczyła ona dokładnie chorych z badania <i>AFFIRM</i> , ponadto brak danych potwierdzających, że chorzy wcześniej w ramach chemioterapii przyjmowali docetaksel (a nie inny chemioterapeutyk).
Lloyd 2015 [60]	PFS	0,70	Wartość została wykorzystana w analizie wrażliwości. Uznano, że wiarygodność tej wartości jest niższa niż w przypadku wartości wykorzystanej w analizie podstawowej gdyż nie dotyczyła ona dokładnie chorych z badania <i>AFFIRM</i> .
Sandblom 2004 [84]	PROG	0,60*	Ze względu na fakt, iż mediana czasu przeżycia całkowitego w ramieniu ENZ wynosi 18,4 miesiąca, a mediana zmodyfikowanego czasu wolnego od progresji wynosi ok. 8,0 miesiące, przyjęto, że chorzy w stanie PROG znajdują się średnio od ok. 10,0 miesiąca przed śmiercią. W celu wyznaczenia wartości obniżki jakości życia w rozważanym okresie wyznaczono różnicę między wartościami z 16-8 i 8-0 miesięcy przed śmiercią z analizowanego badania. Należy jednak zauważyć, że istotnym ograniczeniem jest fakt, iż uwzględniając jedynie czas przed śmiercią nie ma pewności, że wszyscy chorzy są w stanie po progresji, jednak są to w tym przypadku dane najbardziej wiarygodne. Dane te wykorzystano w analizie podstawowej. Wartość pozytywnie zwalidowana w raporcie Evidence Review Group** dla NICE [78]

Źródło danych	Stan zdrowia chorego	Średnia jakość życia (EQ-5D)	Uzasadnienie
Dane uzupełniające, dostarczone przez Zamawiającego [27, 77]	PFS (wzrost jakości życia związany z leczeniem ENZ)	0,06	W badaniu <i>AFFIRMENZ</i> istotnie wpływał na poprawę jakości życia w odniesieniu do PLC (wartość wyznaczona na podstawie odwzorowania FACT-P na EQ-5D)
<i>Holenderski raport, analiza ekonomiczna dla leku Zytiga®</i> [34]	PFS (wzrost jakości życia związany z leczeniem ABI)	0,04	W badaniu <i>COU-AA-301</i> , ABI istotnie wpływał na poprawę jakości życia w odniesieniu do PLC (wartość wyznaczona na podstawie odwzorowania FACT-P na EQ-5D)
Dane uzupełniające, dostarczone przez Zamawiającego [27, 77]	PROG (Obniżka QoL związana z wystąpieniem SRE)	0,005	W badaniu <i>AFFIRM SRE</i> istotnie wpływały na obniżkę jakości życia (wartość wyznaczona na podstawie odwzorowania FACT-P na EQ-5D)
<i>Sullivan 2007</i> [95]	PFS	0,635	Przyjęto, że dane z tej publikacji mogą stanowić alternatywę dla wyników publikacji <i>Skaltsa 2014</i> w związku z czym jej wyniki uwzględniono w AW

*różnica między wartościami z 16-8 i 8-0 miesięcy przed śmiercią wynosi -0,085, zatem jakość życia chorych w stanie PROG wynosi $0,688 - 0,085 = 0,603$

**Evidence Review Group - Kleijnen Systematic Reviews Ltd. [54] we współpracy z Erasmus University Rotterdam oraz Maastricht University, jako jednostka recenzująca raport oceny technologii medycznej (lek Xtandi®) przedkładany do NICE

mPFS (ang. *modified progression free survival*) – zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby
 PROG – stan progresji choroby
 SRE – ang. *skeletal-related events*, zdarzenia szkieletowe

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

6. Technika analityczna

W przypadku porównania enzalutamidu z octanem abirateronu w rozpatrywanej populacji wykazano różnice w skuteczności, których efektem jest różnica w QALY. W związku z tym analizę wykonano techniką kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*) [33]. Przyjęcie tej techniki analitycznej jest zgodne z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [81].

Takie podejście analityczne należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono randomizowane badania kliniczne, umożliwiające pośrednie porównanie technologii wnioskowanej z technologią opcjonalną, dowodzące ponadto

skuteczności technologii wnioskowanej w uwzględnianym wskazaniu. Na podstawie tego badania możliwe jest porównanie technologii wnioskowanej z refundowanym komparatorem.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ 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 oraz *Wytycznymi AOTMiT* [3], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy analizy (w rozdziale 3. zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* zdefiniowano perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę wspólną), w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się chorego do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie ekonomicznej rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszt leków podawanych w ramach *Programu lekowego*⁹, koszt podania i przepisania leków w ramach *Programu lekowego*, koszt stosowania leczenia wspomagającego (koszt leków, koszt podania i przepisania leków, koszt świadczeń, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia), koszt diagnostyki w ramach *Programu lekowego* (koszt kwalifikacji oraz monitorowania i oceny skuteczności leczenia), koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt leczenia po progresji (koszt leków, koszt podania i przepisania leków, koszt świadczeń, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia).

Dla porównania ENZ w stosunku do ABI uwzględniono zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej następujące kategorie kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne):

⁹ Octan abirateronu podawany jest razem z prednizonem lub prednizolonem. Prednizon ani prednizolon nie są podawane w ramach *Programu lekowego*, jednak z uwagi na konieczność ich stosowania w skojarzeniu z octanem abirateronu, koszt tych leków został zakwalifikowany do rozważanej kategorii kosztowej.

1. koszt leków podawanych w ramach *Programu lekowego*;
2. koszt leczenia wspomagającego:
 - a. koszt leków;
 - b. koszt świadczeń;
3. koszt diagnostyki (kwalifikacji oraz monitorowania i oceny skuteczności leczenia) w *Programie lekowym*;
4. koszt leczenia po progresji¹⁰:
 - a. koszt leków;
 - b. koszt świadczeń;
 - c. koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia;

W poniższej tabeli (Tabela 7.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 7.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt podania i przepisania leków podawanych w ramach Programu lekowego	Przyjęto, że przepisanie i podanie leku odbywać się będzie w ramach diagnostyki w ramach <i>Programu lekowego</i> , gdyż leki uwzględniane w analizie są dostępne w tabletkach, a więc chorzy przyjmują leki samodzielnie
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych i SRE	W porównaniu ENZ w stosunku do ABI nie uwzględniono kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, gdyż analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach <i>Analizy klinicznej</i> nie wykazała istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy ENZ a ABI dla zdarzeń niepożądanych występujących w minimum 3 stopniu nasilenia

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xtandi®* [20], *Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga®* [23], *Charakterystyki Produktu Leczniczego Zomikos®* [22], danych WHO [94], *Zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych w 2013 roku* [53], opinii ekspertów klinicznych zebranych w badaniu ankietowym (rozdział 15.8), weryfikowanym wcześniej przez AOTMiT [1], wyników badań *AFFIRM* i *COU-AA-301* przedstawionych głównie w publikacjach *Scher 2012* [85] i *Fizazi 2012b* [41] oraz danych refundacyjnych NFZ [69].

¹⁰ Po progresji leczenia ENZ lub ABI

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ, bazy leków Medycyny Praktycznej oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [75, 93, 101, 102, 103, 104]. Koszt enzalutamidu określono w oparciu o dane uzyskane od Zamawiającego [26], zaś koszt octanu abirateronu w oparciu o dane DGL przedstawione w *Komunikatach NFZ* [69] (w analizie wrażliwości wykorzystano również koszt określony na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*).

7.1. Koszt leków

7.1.1. Dawkowanie leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku.

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xtandi®* określono, że ENZ podawany jest w dawce 160 mg na dobę [20]. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przeglądzie systematycznym *Analizy klinicznej* [56].

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga®* określono, że ABI podawany jest w dawce 1 000 mg +10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę [23]. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przeglądzie systematycznym *Analizy klinicznej* i jest zgodna z zapisami *Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego*.

PODSUMOWANIE

W poniższej tabeli zaprezentowano dawki leków uwzględnione w analizie.

Tabela 8.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Dawkowanie leku w cyklu* (mg)
ENZ	160,00	3 360,00
ABI	1 000,00	21 000,00

*cykl trwa 21 dni (szczegółowy opis wskazano w rozdziale 8.)

7.1.2. Ceny leków

ENZALUTAMID

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania ENZ w ramach *Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego*. W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 15.3. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [99].

W analizie uwzględniono następujące prezentacje leku:

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

[REDACTED]

Tabela 9.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Tabela 10.

[REDACTED]

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

OCTAN ABIRATERONU

Octan abirateronu jest obecnie finansowany w ramach *Obwieszenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [75]. Charakterystykę kosztową tego leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Charakterystyka kosztowa Zytiga® (PLN)

Substancja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
ABI	13 560,00	14 644,80	15 377,04

Należy jednak podkreślić, że charakterystyka kosztowa przedstawiona w powyższej tabeli jest oparta na oficjalnych kosztach leku Zytiga®. W praktyce w związku z zapisami RSS koszt ten prawdopodobnie jest niższy. Jego wysokość można oszacować na podstawie Komunikatów NFZ [69], został on przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Koszt leku Zytiga® określony na podstawie Komunikatów NFZ, w kolejnych okresach liczonych od początku roku 2014 i 2015 (PLN)

Okres	2014	2015	2016
Styczeń	b/d	7 646,77	7 216,95
Styczeń – Luty	b/d	7 623,12	7 202,62
Styczeń – Marzec	7 593,00	7 584,35	7 153,17
Styczeń – Kwiecień	6 764,99	7 587,85	b/d*
Styczeń – Maj	7 454,65	7 591,29	b/d*
Styczeń – Czerwiec	3 926,56	7 590,48	b/d*
Styczeń – Lipiec	4 219,11	7 589,80	b/d*
Styczeń – Sierpień	3 720,11	7 594,78	b/d*
Styczeń – Wrzesień	2 953,46	7 590,43	b/d*
Styczeń – Październik	1 503,19	7 589,63	b/d*
Styczeń – Listopad	7 623,01	7 589,17	b/d*
Styczeń – Grudzień	7 672,00	7 568, 47	b/d*

*dane niedostępne na dzień złożenia Wniosku

Z powyższej tabeli wynika, że obecnie najbardziej uzasadnione jest oszacowanie, że realnie ponoszony przez NFZ koszt refundacji leku Zytiga® wynosi 7 153,17 PLN. Wielkość tę przyjęto w analizie podstawowej. Koszt na poziomie poniżej 7 600 PLN utrzymuje się już od ponad roku. Wcześniejsze znaczne obniżenie kosztu, trwające kilka miesięcy mogło wynikać np. z błędów w raportowaniu, znacznych rabatów w ograniczonym okresie czasowym bądź z ustalonego w ramach RSS cappingu, który ograniczał wydatki NFZ po przekroczeniu pewnej wielkości sprzedaży leku. Sądząc po danych z późniejszych okresów przyczyna tego stanu ustała i obecnie rzeczywisty koszt jaki ponosi NFZ na refundację Zytiga® wynosi ok. 7 200 PLN.

7.2. Koszt podania i przepisania leków

W niniejszej analizie przyjęto, że przepisanie i podanie leków w tabletkach odbywać się będzie w ramach monitorowania i oceny skuteczności leczenia, gdyż chorzy przyjmują te leki samodzielnie. W przypadku leków podawanych dożylnie (kwas zoledronowy), przyjęto, że podanie i przepisanie leków odbywać się będzie w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Wartość punktową świadczenia zaczerpnięto z *Zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia* [101]. Cena punktu została obliczona jako średnia zakontraktowanych cen za świadczenie w zakresie onkologii z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej dla losowo wybranych świadczeniodawców w Polsce (z każdego województwa w Polsce wybrano losowo kilku świadczeniodawców i na podstawie danych dla tych świadczeniodawców policzono średnie ceny punktów dla świadczeń z zakresu ambulatoryjna opieka specjalistyczna).

Tabela 13.
Jednorazowy koszt podania i przepisania leków dożylnych

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt jednego punktu (PLN)	Koszt podania (PLN)
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,50	10,51	36,79

7.3. Koszt leczenia wspomagającego

Leczenie wspomagające stosowane przez chorych określono na podstawie wyników badania *AFFIRM* [85] oraz na podstawie opinii ekspertów klinicznych (rozdział 15.8), weryfikowanych wcześniej przez AOTMiT [1]. Chorzy w badaniu stosowali leki przeciwhistaminowe, blokery receptora H₂, leki przeciwwymiotne, kortykosteroidy, czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) oraz bifosfoniany. Ankietowani eksperci kliniczni w ramach leczenia wspomagającego (w ankiecie określonego jako BSC) wskazali również farmakoterapię przeciwbólową, paliatywną terapię izotopową strontem i samarem oraz teleradioterapię paliatywną. Przyjęto, że poza prednizonem, wszystkie leki wspomagające oraz terapie będą stosowane tak samo często przez chorych leczonych ABI jak w przypadku chorych leczonych ENZ. Różnica w przypadku prednizonu wynika z faktu, że lek ten podawany jest obowiązkowo w przypadku podawania ABI więc przyjmować go będzie 100% chorych [23]. Odsetki chorych stosujących odpowiednie leczenie wspomagające przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Odsetek chorych stosujących poszczególne leki, bądź świadczenia w ramach leczenia wspomagającego

Leczenie wspomagające	ENZ	ABI
Leki przeciwhistaminowe	10%	10%
Blokery receptora H2	52%	52%
Leki przeciwwymiotne	14%	14%
Korytkosteroidy (prednizon)	47%	100%
G-CSF	0%	0%
Bifosfoniany (kwas zoledronowy)	13%	13%
Farmakoterapia przeciwbólowa	45%	45%
Paliatywna terapia izotopowa	15%	15%
Teleradioterapia paliatywna	30%	30%

7.3.1. Koszt leków stosowanych w ramach leczenia wspomagającego

7.3.1.1. Dawkowanie leków

W celu obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych obliczono szacowane dawki leków stosowanych w ramach leczenia wspomagającego.

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Zomikos®* [22] określono, że kwas zoledronowy (bisfosfonian) podawany jest w dawce 4 mg co 3-4 tygodnie. W niniejszej analizie przyjęto, że kwas zoledronowy podawany jest w dawce 4 mg co 3 tygodnie.

W przypadku leków przeciwhistaminowych w analizie uwzględniono podstawy grup limitowych 207.1 (Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne) oraz 207.2 (Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne). Dawkowanie dla postaci stałych określono na podstawie *Charakterystyk Produktów Lecznicznych Alermed, Dasselta, Cezera, Aleric Lora* [9, 14, 12, 8]. Dawkowanie dla postaci płynnych określono na podstawie *Charakterystyk Produktów Lecznicznych Allertec, Deslodyna, Xyzal, Claritine* [10, 15, 21, 13]. Z uwagi na różnice dobowych dawek, przyjęto, że średnią dawką jest 7,5 mg na dobę przyjmowane przez okres 5 dni (co jest zgodne z założeniami badania *AFFIRM* [85]).

W przypadku blokerów receptora H2 w analizie uwzględniono preparat zawierający ranitydynę. Dawkowanie ranitydyny określono na podstawie *Charakterystyki Produktu*

Leczniczego Ranigast® [18] na 150 mg dwa razy na dobę (zależne od wskazania). Długość trwania leczenia przyjęto na poziomie 5 dni.

Refundowanym lekiem przeciwwymiotnym jest ondansetron, dostępny w ramach grupy limitowej 7.1 (Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego - postaci do podawania doustnego) oraz w ramach katalogu chemioterapii. W modelu przyjęto dawkowanie zgodne z badaniem *AFFIRM* [85] - uznając, że dawkowanie to nie różniło się znacząco od tego zaprezentowanego w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Atossa*® [11]. Założono, że dawka leku będzie wynosiła 4 mg dwa razy w tygodniu przez 5 dni.

Refundowanym czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) jest pegfilgrastym. Leki zawierające tę substancję dostępne są w ramach *Wykazu leków refundowanych* zarówno w kategorii dostępności: „lek dostępny w aptece na receptę” jak i w ramach chemioterapii. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Neulasta*® [17] określono dawkowanie, na poziomie 6 mg w cyklu leczenia.

Prednizon i prednizolon są obecnie finansowane w ramach *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie (prednizon) lub za ryczałtem (prednizolon) [75]. W dalszych obliczeniach przyjęto konserwatywnie koszt prednizonu (ze względu na to, iż prednizon wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie). Dawkowanie określono na podstawie *Programu lekowego*, badania *AFFIRM* oraz *Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga*® jako 10 mg na dobę [75, 85, 23].

Według założeń drabiny analgetycznej, opracowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*), należy stosować analgezję właściwą dla danego stopnia bólu, po czym zwiększać ją aż do jego opanowania. Gdy ból jest silny lub gdy nadal nie udaje się go uśmierzyć w sposób zadowalający, sięga się po silne opioidy. [5] W niniejszej analizie, ze względu na analizowane wskazanie, przyjęto, że chorzy w ramach farmakoterapii przeciwbólowej leczenia są silnymi opioidami:

- ⊕ morfina doustna i pozajelitowa;
- ⊕ fentanyl przezskórny i przezśluzówkowy;
- ⊕ metadon doustny;
- ⊕ oksykodon doustny;

⊗ buprenorfina doustna i przezskórna¹¹ [53]).

Ze względu na brak dokładnych oszacowań co do wielkości zużywanych dawek poszczególnych opioidów (bardzo duże przedziały podawane w charakterystykach produktów leczniczych), przyjęto, że chorzy zużywają 1 DDD (ang. *defined daily dose* – zalecana dobową dawkę leku) dziennie (na podstawie danych WHO [94]). Wartości te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Liczba DDD poszczególnych opioidów

Substancja	DDD (mg)	Droga podania
Morfina	100,00	Doustna
	30,00	Pozajelitowa
Oksykodon	75,00	Doustna
Fentanyl	0,60	Przezśluzówkowa
	1,20	Przezskórna
Buprenorfina	1,20	Podjęzykowa
	1,20	Przezskórna
Metadon	25,00	Doustna

W poniższej tabeli zaprezentowano podsumowanie dawkowanie leków uwzględnionych w analizie.

Tabela 16.
Dawkowanie leków w ramach terapii BSC, uwzględnione w analizie

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Dawkowanie leku w cyklu (mg)
Kwas zoledronowy	4,00	4,00
Morfina doustna	100,00	2 100,00
Morfina pozajelitowa	30,00	630,00
Oksykodon doustny	75,00	1 575,00
Fentanyl przezśluzówkowy	0,60	12,60
Fentanyl przezskórny	1,20	25,20

¹¹ Przy obecnym stanie wiedzy trudno jest jednoznacznie umiejscowić buprenorfinę w schematach leczenia. Wytyczne EAPC lokują przezskórną buprenorfinę na równi z fentanylem. [53]

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Dawkowanie leku w cyklu (mg)
Buprenorfina podjęzykowa, przeskórna	1,20	25,20
Metadon doustny	25,00	525,00
Leki przeciwhistaminowe (kilka leków)	7,50	37,50
Blokery receptora H2 (ranitydyna)	150,00	1500,00
Leki przeciwwymiotne (ondansetron)	4,00	40,00
Korytkosteroidy (prednizon)	10,00	210,00
G-CSF (filgrastim)	300 µg	4200 µg

7.3.1.2. Ceny leków

Wszystkie leki, dla których w powyższym rozdziale (rozdział 7.3.1.1.) określono dawkowanie, są obecnie finansowane w ramach *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [75]. Założono, że jeśli leki są refundowane w ramach chemioterapii i jednocześnie są na wykazie leków dostępnych na receptę, do kalkulacji wykorzystany zostanie koszt wyznaczony dla leku wydawanego w aptece (z uwagi na przebieg choroby przyjęto, że większość chorych będzie w ten sposób przyjmowała leki). W oszacowaniach uwzględniono preparaty stanowiące podstawę limitu. Na tej podstawie wyznaczono ceny leków, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania. Obliczenia przedstawiono w załączonym kalkulatorze. Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na dawkę oraz w cyklu.

W celu wyznaczenia kosztu stosowania opioidów należało wyznaczyć rzeczywistą liczbę mg w poszczególnych opakowaniach leków. W tym celu posłużono się następującym algorytmem:

- ⊕ wyznaczono maksymalną liczbę godzin stosowania jednego plastra (w przypadku buprenorfiny wartość ta wynosi 84h, a w przypadku fentanylu 48h);
- ⊕ wyznaczono maksymalną liczbę plastrów stosowanych jednocześnie (2 w przypadku buprenorfiny, 1 w przypadku fentanylu), a następnie na tej podstawie wyznaczono rzeczywistą liczbę plastrów w opakowaniu;
- ⊕ wyznaczono liczbę mg uwalnianą przez godzinę w przypadku każdego plastra;
- ⊕ wyznaczono rzeczywistą zawartość opakowania w mg, jako iloczyn powyższych wartości (uwalnianej liczby mg przez godzinę, średniej liczby godzin użycia jednego plastra oraz rzeczywistej liczby plastrów w opakowaniu) [16, 19].

W przypadku morfiny pozajelitowej, uwzględniono również koszt jej podania (na podstawie kosztu podania leków dożylnych, wyznaczonego w rozdziale 7.2.). Koszt jednego podania wynosi 36,79 PLN. Uwzględniając odsetek chorych stosujących morfinę pozajelitową (przyjęto 1/8), czas trwania cyklu (21 dni) oraz liczbę podań leku w cyklu (21), wyznaczono koszt podania, który ponosi NFZ w cyklu – 43,45 PLN (pacjent nie ponosi kosztu podania leku, koszt ten jest zatem jednakowy w perspektywie płatnika publicznego, jak i w perspektywie wspólnej).

Uwzględniając oszacowane dawkowanie i przyjmując ceny leków zgodnie z metodyką opisaną powyżej wyznaczono całkowity koszt stosowania opioidów (leków) w cyklu.

Tabela 17.
Udziały poszczególnych opioidów i wyznaczony na ich podstawie koszt (PLN)

Substancja	waga	Koszt leku wspólny w cyklu	Koszt NFZ w cyklu	średni koszt wspólny leku w cyklu	Średni koszt NFZ leku w cyklu
Morfina doustna	1,00	92,28	92,28	270,08	263,23
Oksykodon doustny	1,00	164,88	162,64		
Metadon doustny	1,00	131,88	115,08		
Buprenorfina podjęzykowa	1,00	74,51	74,51		
Buprenorfina przeskórna	1,00	104,16	82,97		
Fentanyl przeskórny	1,00	82,97	81,05		
Fentanyl donosowy	1,00	668,86	656,26		
Morfina pozajelitowa*	1,00	841,06	841,06		

*Koszt morfiny pozajelitowej uwzględnia koszt podania leku

Koszt wszystkich leków wchodzących w skład leczenia wspomagającego zaprezentowano w poniższej tabeli (w kosztach zawarty jest również koszt podania odpowiednich leków, koszt nie uwzględnia odsetka chorych stosujących poszczególne terapie).

Tabela 18.
Koszt leków stosowanych w ramach terapii BSC, brany pod uwagę w analizie (PLN)

	Koszt jednorazowy		Koszt w cyklu	
	Wspólna	NFZ	Wspólna	NFZ
Kwas zoledronowy	157,22	154,02	157,22	154,02
Leki przeciwhistaminowe	0,68	0,48	3,41	2,39
Blokery receptora H2	0,19	0,14	1,93	1,39
Leki przeciwwymiotne	2,21	2,05	22,12	20,52
Prednizon	0,43	0,30	18,10	12,43
Filgrastim	2 676,77	2 675,17	2 676,77	2 675,17

	Koszt jednorazowy		Koszt w cyklu	
	Wspólna	NFZ	Wspólna	NFZ
Opioidy	12,86	12,53	270,08	263,23
Suma kosztów	2 850,36	2 844,68	3 149,61	3 129,14

7.3.2. Koszt świadczeń w ramach leczenia wspomagającego

Na podstawie opinii ekspertów (rozdział 15.8.), zweryfikowanych wcześniej przez AOTMiT [1] określono zestaw świadczeń jakie udzielane są chorym w ramach leczenia wspomagającego (w ankiecie określonego jako BSC):

- ⊕ paliatywna terapia izotopowa strontem i samarem;
- ⊕ teleradioterapia paliatywna.

Wartość punktową teleradioterapii paliatywnej zaczerpnięto z *Zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia* [101]. Następnie uwzględniając koszt jednego punktu na poziomie 51 PLN [51], wyznaczono koszt świadczenia.

Wartość punktową paliatywnej terapii izotopowej strontem i samarem zaczerpnięto z *Zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia* [102] (terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości). Cena punktu została obliczona jako średnia zakontraktowanych cen za świadczenie: paliatywna terapia izotopowa z zakresu świadczeń kontraktowanych odrębnie (z każdego województwa w Polsce wybrano losowo kilku świadczeniodawców i na podstawie danych dla tych świadczeniodawców policzono średni koszt punktu dla świadczeń).

Tabela 19.
Koszt świadczeń realizowanych w ramach terapii leczenia wspomagającego

Świadczenie	Wartość punktowa (pkt)	Wycena punktu (PLN)	Jednostkowy koszt NFZ (PLN)
Teleradioterapia paliatywna	52,00	51,00	2 652,00
Paliatywna terapia izotopowa strontem	250,00	11,57	2 892,34
Paliatywna terapia izotopowa samarem	400,00	11,57	4 627,75

W przypadku terapii izotopowej, liczbę świadczeń wyznaczono w oparciu o *Zarządzenie Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*. Przyjęto, że świadczenie to

wykonywane jest dwa razy w roku (0,12 w cyklu). Uwzględniając sposób rozliczania teleradioterapii paliatywnej (w ramach świadczenia możliwe jest kilkukrotne skorzystanie z zabiegu), przyjęto, że jedno świadczenie rozliczane będzie dla mediany czasu przeżycia całkowitego (OS) dla ENZ 17,8 miesiąca (*AFFIRM* [85]). W celu uproszczenia kalkulacji przyjęto, że liczba wykonywanych teleradioterapii na cykl dla ENZ i ABI będzie taka sama.

Tabela 20.
Liczba teleradioterapii paliatywnych i terapii izotopowych

Terapia	Liczba teleradioterapii paliatywnych w leczeniu	Liczba teleradioterapii paliatywnych w cyklu	Liczba terapii izotopowych w roku	Liczba terapii izotopowych w cyklu
ABI	1	0,06	2	0,11
ENZ	1	0,06	2	0,11

7.3.3. Całkowity koszt leczenia wspomagającego

W przypadku powikłań zaawansowanego raka gruczołu krokowego (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwistość, ból) podejmuje się leczenie objawowe [53]. Na podstawie powyższego stwierdzenia oraz opinii ekspertów (rozdział 15.8.) [1], przyjęto, że chorzy otrzymywać będą terapię BSC w przypadku braku innego leczenia, jak i również w przypadku stosowania ENZ (analogiczne założenie przyjęto dla ABI; w przypadku stosowania BSC podczas terapii lekiem leczenie to nazywano leczeniem wspomagającym). Zgodnie z opinią jednego z ekspertów, odsetek chorych otrzymujących terapię BSC w przypadku równoczesnego stosowania ENZ stanowi 50% odsetka chorych nieotrzymujących innego leczenia (chorych nieleczonych w programie lekowym i nieotrzymujących innej aktywnej terapii, stosujących wyłącznie BSC). W analizie wrażliwości testowano przypadek, w którym odsetek ten wynosi 100% (a więc odsetek chorych stosujących terapię BSC w przypadku chorych leczonych i nieleczonych w programie lekowym jest taki sam).

Ostatecznie, na podstawie opinii ekspertów (rozdział 15.8.) [1] wyznaczono odsetek chorych stosujących poszczególne leki, bądź świadczenia w ramach terapii BSC. Oszacowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Odsetek chorych stosujących poszczególne leki, bądź świadczenia w ramach BSC

Lek / świadczenie	Odsetek chorych
Chorzy otrzymujący jedynie terapię BSC (nieleczeni w programie lekowym, po progresji leczenia)	
Kwas zoledronowy	25,00%
Teleradioterapia paliatywna	60,00%
Opioidy	90,00%
Terapia izotopowa	30,00%
Chorzy stosujący ENZ lub ABI (leczeni w programie lekowym)	
Kwas zoledronowy	12,50%
Teleradioterapia paliatywna	30,00%
Opioidy	45,00%
Terapia izotopowa	15,00%

W przypadku stosowania terapii BSC konieczne jest monitorowanie i ocena skuteczności leczenia. Chorzy stosujący ENZ i ABI są już monitorowani w ramach diagnostyki w *Programie lekowym*, więc koszt monitorowania w ramach terapii BSC ich nie dotyczy i wynosi 0,00 PLN. Podsumowując, koszt monitorowania i oceny skuteczności terapii BSC dotyczy chorych, którzy otrzymują jedynie terapię BSC, czyli po progresji leczenia ENZ lub ABI (z tego względu koszt ten przedstawiono w rozdziale, dotyczącym leczenia po progresji ENZ lub ABI).

Całkowity koszt stosowania terapii wspomagającej w poszczególnych kategoriach kosztowych, przedstawiono w poniższej tabeli (z uwzględnieniem odsetków chorych przyjmujących dane terapie).

Tabela 22.
Całkowity koszt leczenia BSC w cyklu (PLN)

	Koszt leku/ świadczenia p. wspólna	Koszt leku/ świadczenia p. NFZ	Koszt leku/ świadczenia p. wspólna	Koszt leku/ świadczenia p. NFZ
	ENZ		ABI	
Kwas zoledronowy	19,65	19,25	19,65	19,25
Leki przeciwhistaminowe	0,33	0,23	0,33	0,23
Blokery receptora H2	1,01	0,73	1,01	0,73
Leki przeciwwymiotne	3,10	2,87	3,10	2,87
Prednizon	8,51	5,84	18,10	12,43
Filgrastim	0,00	0,00	0,00	0,00
Teleradioterapia paliatywna	44,70	44,70	44,70	44,70
Opioidy	121,53	118,45	121,53	118,45
Terapia izotopowa	129,80	129,80	129,80	129,80
Koszt monitorowania	0,00	0,00	0,00	0,00
SUMA	328,63	321,88	338,22	328,47

7.4. Koszt diagnostyki (kwalifikacji oraz monitorowania i oceny skuteczności leczenia) w Programie lekowym

W związku z tym, że leczenie chorych w analizowanym wskazaniu odbywa się w ramach *Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego*, koszty diagnostyki zostały zakwalifikowane jako diagnostyka w *Programie lekowym leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego*. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju *leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)* [104] ryczałt takiej diagnostyki wynosi 51 pkt. Ryczałt za diagnostykę w programach lekowych rozliczany jest jednorazowo raz w roku lub w częściach wykonanych, nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku sumuje się do jedności). Przyjmując, że wartość punktowa świadczeń z zakresu programów lekowych wynosi średnio 51 PLN [51], wyznaczono koszty diagnostyki w rocznym horyzoncie czasowym oraz w cyklu. Koszt ten dotyczy każdego chorego zakwalifikowanego do *Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego*. Koszt jest finansowany przez płatnika publicznego (jednakowy w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej).

Tabela 23.

Koszt diagnostyki w Programie lekowym leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

Wartość punktowa	Koszt punktu (PLN)	Roczny koszt (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
51,00	51,00	2 601,00	149,65

Wskazany w tabeli koszt ponoszony jest zarówno przez chorych stosujących terapię ENZ jak i ABI.

7.5. Koszt leczenia po progresji

7.5.1. Koszt leków i świadczeń stosowanych po progresji choroby

Obecnie w Polsce nie ma refundowanego żadnego leczenia systemowego dla chorych, u których następuje progresja podczas terapii ABI. Identycznie będzie się prezentowała sytuacja dla chorych leczonych ENZ w przypadku rozpoczęcia refundacji produktu Xtandi®. Na podstawie opinii eksperckiej przyjęto założenie, że leczenie po progresji (brak dostępnej terapii systemowej) będzie obejmowało leki i świadczenia wchodzące w skład BSC (leczenie analogiczne do leczenia wspomagającego dla terapii ENZ i ABI, rozdział 15.8.). Koszt poszczególnych świadczeń i leków wchodzących w skład BSC wyceniono w rozdziale 7.3., który dotyczył leczenia wspomagającego (w ramach leczenia wspomagającego również stosuje się BSC jednak w mniejszym zakresie).

7.5.2. Koszt monitorowania leczenia po progresji choroby

W przypadku leczenia po progresji konieczne jest dodatkowo uwzględnienie kosztu monitorowania leczenia. Na podstawie opinii ekspertów (rozdział 15.8.) [1], wyznaczono badania, które wykonywane są w ramach monitorowania i oceny skuteczności leczenia po progresji choroby (podczas terapii BSC). Do badań tych zalicza się:

- ⊕ morfologia i biochemia krwi;
- ⊕ oznaczenie stężenia PSA¹² i testosteronu;
- ⊕ scyntygrafia całego ciała (układ kostny);
- ⊕ tomografia komputerowa;

¹² ang. *prostate-specific antigen* – antygen gruczołu krokowego

Zgodnie z *Zarządzeniem Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia* [103], badania wskazane w pierwszych dwóch podpunktach znajdują się na liście podstawowej W1 świadczeń specjalistycznych. Przyjęto, że badania te wykonywane będą w ramach świadczenia specjalistycznego 2-go typu, gdyż zgodnie z definicją tego świadczenia konieczne jest wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1, zatem wymaganie to zostało spełnione (wszystkie cztery badania zaliczono do procedur z listy W1).

Wartość punktową świadczenia zaczerpnięto z *Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*. Cena punktu została obliczona jako średnia zakontraktowanych cen za świadczenie w zakresie onkologii z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej dla losowo wybranych świadczeniodawców w Polsce (z każdego województwa w Polsce wybrano losowo kilku świadczeniodawców i na podstawie danych dla tych świadczeniodawców policzono średnie ceny punktów dla świadczeń z zakresu ambulatoryjna opieka specjalistyczna).

Tabela 24.

Koszt jednego świadczenia specjalistycznego 2-go typu

Nazwa świadczenia	Wartość punktową	Koszt punktu (PLN)	Koszt jednego świadczenia (PLN)
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,00	10,51	73,57

Koszt tomografii komputerowej wyznaczono na podstawie *Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia* – załącznik dotyczący ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych. Ze względu na dużą liczbę możliwych do uwzględnienia świadczeń przy wycenie przyjęto średnią wartość punktową tych świadczeń na poziomie 40,27 pkt.

Koszt scyntygrafii całego ciała (układ kostny) wyznaczono na podstawie *Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia* – załącznik dotyczący ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych.

Koszty punktów zostały obliczone jako średnia zakontraktowanych cen za świadczenie scyntygrafia kości oraz tomografia komputerowa z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej dla losowo wybranych świadczeniodawców w Polsce (z każdego województwa w Polsce wybrano losowo kilku świadczeniodawców i na podstawie danych dla tych świadczeniodawców policzono średnie ceny punktów dla świadczeń z zakresu ambulatoryjna opieka specjalistyczna).

Tabela 25.
Koszt jednego świadczenia scyntygrafia całego ciała (układ kostny)

Wykaz świadczeń w ramach zakresu	Wartość punktowa świadczenia	Koszt punktu (PLN)	Koszt jednego świadczenia (PLN)
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	42,00	9,65	405,30
Badania tomografii komputerowej	40,27	8,71	350,75

Całkowity koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach terapii BSC, w cyklu oraz w roku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia chorego w ramach terapii BSC

Świadczenie	Wartość punktowa	Koszt jednego punktu (PLN)	Jednostkowy koszt świadczenia (PLN)	Roczna liczba świadczeń*	Odsetek stosujących*	Roczny koszt (PLN)
Badanie tomografii komputerowej (TK)	40,27	8,71	350,75	2,00	22,50%	157,84
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	42,00	9,65	405,30	2,00	65,00%	526,89
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,00	10,27	73,57	6,00	100,00%	441,42
Całkowity koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach terapii BSC						1 126,15

*roczna liczba świadczeń oraz odsetek chorych stosujących poszczególne świadczenia, wyznaczone zostały na podstawie opinii ekspertów, zweryfikowanych wcześniej przez AOTMiT [1]

7.5.3. Całkowity koszt terapii BSC po progresji choroby

Na podstawie opinii ekspertów (rozdział 15.8.) [1], wyznaczono odsetek chorych stosujących poszczególne leki, bądź świadczenia w ramach terapii BSC. Oszacowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Odsetek chorych stosujących poszczególne leki, bądź świadczenia w ramach BSC po wystąpieniu progresji choroby

Lek / świadczenie	Odsetek chorych
Chorzy otrzymujący jedynie terapię BSC (nieleczeni w programie lekowym, po progresji leczenia)	
Kwas zoledronowy	25,00%
Teleradioterapia paliatywna*	60,00%
Opioidy	90,00%

Lek / świadczenie	Odsetek chorych
Terapia izotopowa	30,00%

W przypadku pozostałych świadczeń (nie wskazanych w powyższej tabeli) stosowanych w ramach BSC przyjęto, że częstość ich stosowania jest taka sama jak w przypadku leczenia wspomagającego dla terapii ENZ i ABI.

Całkowity koszt stosowania terapii BSC w poszczególnych kategoriach kosztowych, przedstawiono w poniższej tabeli. W przypadku stosowania terapii BSC konieczne jest monitorowanie i ocena skuteczności leczenia.

Tabela 28.
Całkowity koszt terapii BSC po wystąpieniu progresji choroby w poszczególnych kategoriach kosztowych

	Koszt leku/świadczenia wspólny w cyklu (PLN)	Koszt leku/świadczenia NFZ w cyklu (PLN)
Kwas zoledronowy	39,30	38,50
Leki przeciwhistaminowe	0,33	0,23
Blokery receptora H2	1,01	0,73
Leki przeciwwymiotne	3,10	2,87
Prednizon	8,51	5,84
Filgrastim	0,00	0,00
Teleradioterapia paliatywna	89,39	89,39
Opioidy	243,07	236,91
Terapia izotopowa	259,60	259,60
Koszt monitorowania	64,79	
SUMA	709,10	698,87

8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ENZ vs. ABI w rozpatrywanym wskazaniu zaadaptowano do warunków Polskich model Markowa dostarczony przez Zamawiającego. Model ten stanowił załącznik do STA składanej do NICE oraz przeszedł proces weryfikacji przez ERG [70].

Przedstawiony model jest niejednorodnym modelem Markowa, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013.

8.1. Struktura modelu

Dostosowując model do warunków Polskich uwzględniono *Wytyczne AOTMiT*, które wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [3]. W modelu uwzględniono wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym, tj. dla dziesięcioletniego czasu projekcji. Oceniono, że w tym czasie wszystkie krzywe przeżycia są wygasające co potwierdza zasadność wyboru długości horyzontu czasowego. Ponadto zgodnie z wynikami badań klinicznych mediana OS dla obu rozważanych interwencji nie przekracza 20 miesięcy.

W modelu uwzględniono trzy stany:

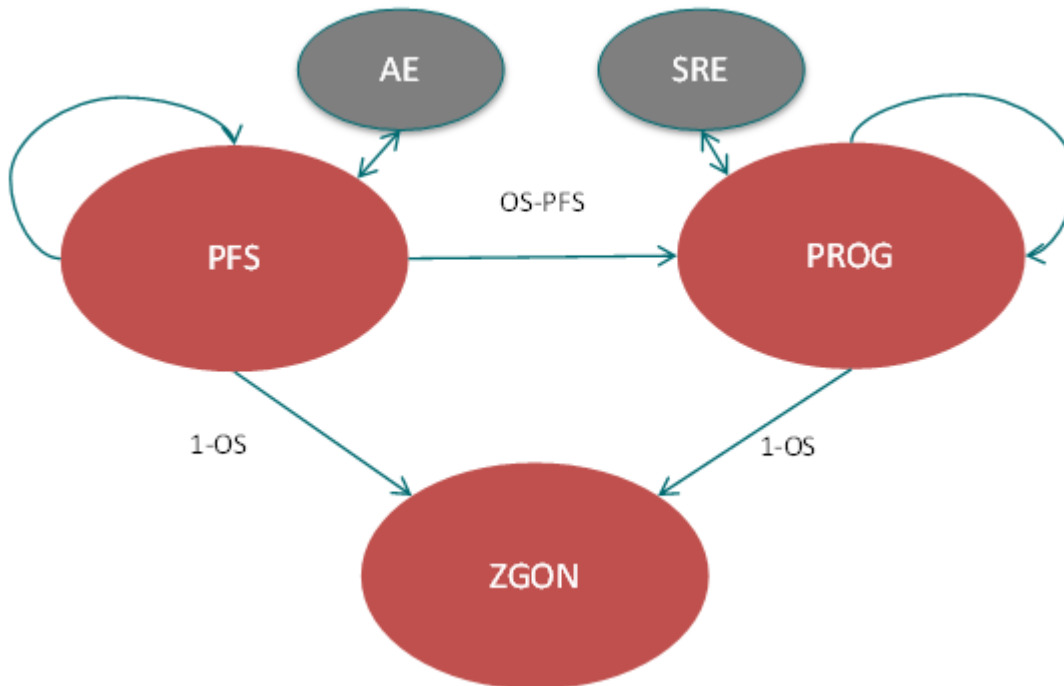
1. Choroba stabilna (PFS);
2. Progresja choroby (PROG);
3. Zgon (ZGON).

Proces modelowania stanu zdrowia chorego rozpoczyna się od momentu otrzymania pierwszej dawki leku ENZ lub ABI, co następuje po wcześniejszej progresji choroby podczas leczenia chemioterapią. Chory, w momencie rozpoczęcia modelowania znajduje się w stanie PFS. Chory pozostaje w tym stanie otrzymując leczenie ENZ lub ABI dopóki nie nastąpi progresja choroby lub zgon. Chory, który umiera przenosi się do stanu ZGON, natomiast chory, u którego wystąpi progresja przenosi się do stanu PROG, gdzie otrzymuje jedynie leczenie w postaci BSC. Chory pozostaje w stanie PROG aż do śmierci, przy czym nie może z powrotem przenieść się do stanu PFS. Prawdopodobieństwa przejścia chorego pomiędzy poszczególnymi stanami, a w rezultacie odsetek chorych jaki pozostaje w danym stanie, zostały określone przy pomocy krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*). Krzywe OS i TTD dla PLC posłużyły jako krzywe referencyjne do odtworzenia krzywych dla ENZ i ABI ze względu na obecność PLC zarówno w badaniu *AFFIRM* jak i *COU-AA-301*. Krzywe dla PLC zostały

zmodyfikowane przy pomocy właściwych HR z bezpośrednich porównań ENZ vs PLC oraz ABI vs PLC (szczegółowy opis w rozdziałach 8.2. - 8.2.3.).

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 4.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 3-tygodniowych (zarówno ENZ jak i ABI podawane są raz na dobę, zatem nie istniała potrzeba wyznaczania cyklu podawania leków, TAG 2014 [70]), w horyzoncie dożywotnym. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu (jest to zgodne z Wytycznymi AOTMiT) dla kalkulacji kosztów i wyników zdrowotnych.

Podstawowe założenia struktury modelu, zaakceptowane przez ERG [78]:

- wszyscy chorzy rozpoczynający leczenie znajdują się w stanie PFS;
- działania niepożądane występują u chorego jedynie w stanie PFS (okres przyjmowania leków). Pod uwagę w analizie wzięto jedynie działania niepożądane w

stopniu 3. i wyższym (różniące oceniane technologie medyczne), jako działania niepożądane o potencjalnie istotnym wpływie na wynik;

- chorzy leczeni ENZ lub ABI odnoszą korzyści związane z wyższą jakością życia w stosunku do chorych nieleczonych;
- chorzy w stanie progresji, uprzednio leczeni ENZ lub ABI nie uzyskują korzyści związanych z wyższą jakością życia względem chorych nieleczonych;
- prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PFS do PROG zostało wyznaczone w oparciu o czas do dyskontynuacji leczenia (TTD) jako najlepsze przybliżenie czasu rzeczywistej progresji choroby;
- chorzy w stanie PROG otrzymują jedynie leczenie BSC niezależnie od wcześniejszej terapii;
- jedynie chorzy w stanie PROG doświadczają SRE;
- występowanie SRE powoduje obniżenie jakości życia chorych;
- przyjęto, że leczenie systemowe jakiego podlegali chorzy po zakończeniu badania *AFFIRM* nie miało wpływu na OS.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Przedstawiona analiza przeżycia Kaplana-Meiera dla ABI pokazuje, że krzywe (dla ABI i PLC) zbiegają w końcowym stadium analizy, wskazując, na malejący efekt zdrowotny w czasie. Można zakładać, że HR dla OS może zawyżać korzyść uzyskaną przez ABI. W przypadku ENZ założenie proporcjonalnego hazardu zostało spełnione, co jest równoznaczne ze stałym efektem zdrowotnym. Ponieważ HR nie jest proporcjonalny dla obu interwencji (nie jest stały w czasie) porównanie OS pomiędzy obiema interwencjami przy pomocy HR nie jest metodą właściwą i w tym przypadku odpowiednią do zastosowania (rozdział 15.6.).

Zaprezentowana analiza przedstawia sposób modelowania, w którym krzywe dla OS i PFS wyznaczono w pierwszej kolejności dla BSC (w oparciu o krzywe PLC z *AFFIRM*) a następnie rekonstruowano krzywe dla ENZ i ABI. Zostało to szczegółowo opisane

w kolejnych podrozdziałach. Należy podkreślić, że analitycy ERG w ocenie raportu dla NICE zaaprobowali opisane wyżej podejście [78].

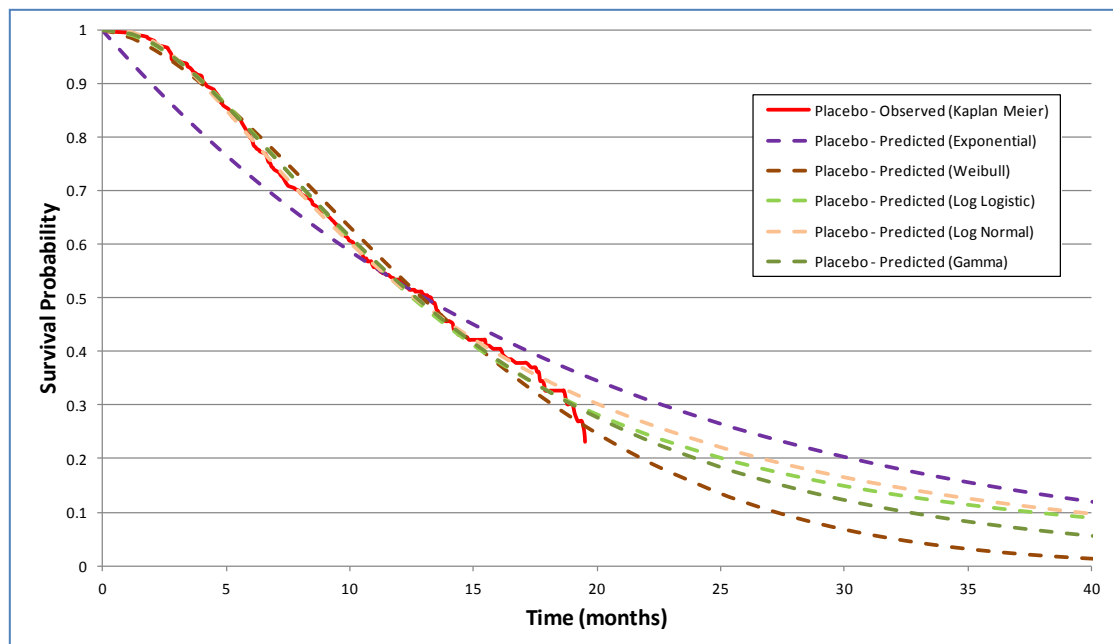
8.2.1. Krzywe OS i PFS dla chorych leczonych BSC

Krzywe OS i PFS dla chorych leczonych BSC (przyjęto, że PLC stosowane w badaniu *AFFIRM* reprezentuje BSC) stanowią referencję do rekonstrukcji krzywych OS i PFS w porównaniu pośrednim ENZ i ABI.

Wykonano dopasowanie rozkładów parametrycznych do danych jednostkowych (dane Kaplana-Meiera, data on file z badania *AFFIRM*) OS i PFS dla chorych leczonych PLC. Uwzględniono następujące rozkłady: wykładniczy, Weibulla, log-logistyczny, log-normalny oraz gamma. Jakość dopasowania danych do rozkładów oceniono przy pomocy kryteriów informacyjnych Akaike (AIC) oraz Schwarz'a (BIC).

W przypadku OS najlepsze dopasowanie otrzymano dla rozkładu log-logistycznego (rozdział 15.5.). Estymowane wartości parametrów rozkładów przedstawiono w rozdziale 15.5.

Rysunek 5.
Zestawienie OS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi



Źródło: *Riemsma 2013* [78], *TAG 2014* [70]

Pomimo najlepszej jakości dopasowania rozkładu log-logistycznego ostatecznie w wariancie podstawowym analizy wykorzystano rozkład Weibulla – co należy uznać za rozwiązanie konserwatywne. Uzasadnieniem jest kształt „ogona” dopasowania log-logistycznego, który wydaje się zbyt optymistyczny. Podczas walidacji modelu brytyjscy eksperci kliniczni ocenili, że najbardziej wiarygodny jest „ogon” rozkładu Weibulla. Na podstawie powyższych krzywych (oraz krzywych wyznaczonych dla ENZ) ustalono 5- i 10-letnie przeżycie chorych w zależności od wyboru rozkładu log-logistycznego i rozkładu Weibulla. Zarówno brytyjscy eksperci walidujący model jak i analitycy ERG wskazali rozkład Weibulla jako bardziej wiarygodny i zasadny do wykorzystania w modelu [78].

Tabela 29.

Pięcio- i dziesięcioletnie przeżycie chorych w modelu ze względu na wybrany rozkład

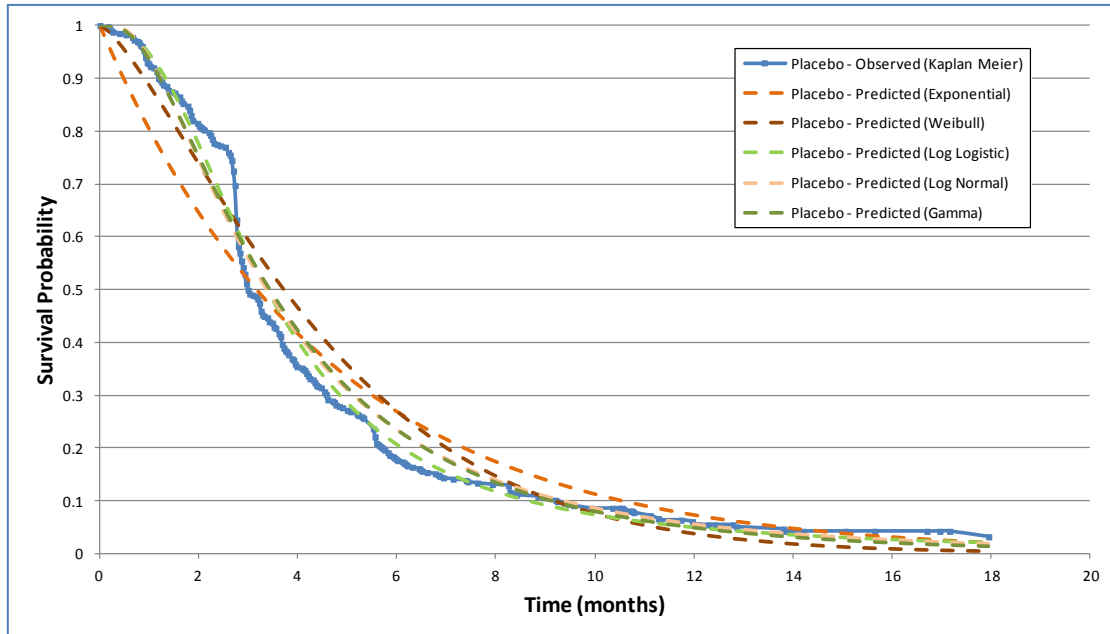
Wybrany rozkład	BSC		ENZ	
	5 lat	10 lat	5 lat	10 lat
Log-logistyczny	4,20%	1,10%	14,10%	6,10%
Weibull	0,00%	0,00%	0,60%	0,00%

Stan PFS modelowano w oparciu o czas do dyskontynuacji leczenia (TTD). Główną przyczyną wyboru TTD jest pomiar rPFS w badaniach klinicznych *AFFIRM* i *COU-AA-301* w 3 miesięcznych interwałach co osłabia precyzję oszacowań i deprecjonuje przydatność tak mierzonego punktu końcowego do wykorzystania w analizach ekonomicznych. Na etapie tworzenia modelu rozważano ponadto zasadność wykorzystania zmodyfikowanego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mPFS), który stanowił połączenie rPFS i wystąpienia SRE. Również w tym przypadku brytyjscy eksperci stwierdzili, że w praktyce klinicznej progresja choroby nie będzie oceniana na podstawie tylko jednego kryterium. W przeciwieństwie do rPFS i mPFS parametr TTD reprezentuje proces ciągły, uwzględniając wiele możliwych przyczyn dyskontynuacji leczenia, w tym również rPFS, wystąpienie SRE, czy wystąpienie niektórych AE.

W przypadku TTD (dane data on file zaimplementowane w dołączonym do raportu kalkulatorze) najlepsze dopasowanie do danych uzyskano dla rozkładu log-logistycznego (rozdział 15.5.). Estymowane wartości parametrów rozkładów przedstawiono w rozdziale 15.5.

Jednak również w tym przypadku, analogicznie jak dla OS, w analizie podstawowej wykorzystano dopasowanie Weibulla ze względu na bardziej wiarygodny „ogon” dopasowania – co również należy uznać za rozwiązanie konserwatywne.

Tabela 30.
Zestawienie TTD oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi



Źródło: *Riemsma 2013* [78], *TAG 2014* [70]

Przedstawiony sposób modelowania OS i PFS spotkał się z aprobatą analityków ERG [78].

8.2.2. Krzywe OS i PFS dla chorych leczonych ENZ

Dla chorych leczonych ENZ wyznaczony OS opiera się na modyfikacji krzywej wyznaczonej dla BSC poprzez uwzględnienie HR na poziomie 0,618 (*Sacher 2012* [85]). Wartość HR została obliczona przy pomocy modelu proporcjonalnego hazardu Coxa w oparciu o dane z badania *AFFIRM*. Zakładając, że założenie proporcjonalnego hazardu jest spełnione (rozdział 15.6.) wykorzystano stałą wartość HR.

W przypadku PFS (który bazuje na TTD), krzywą TTD wyznaczono w oparciu krzywą dla BSC przy uwzględnieniu HR na poziomie 0,34. Wartość HR została obliczona przy pomocy modelu proporcjonalnego hazardu Coxa w oparciu o dane z badania *AFFIRM*. W tym przypadku również przyjęto, że założenie proporcjonalnego hazardu jest spełnione (rozdział 15.6.) i dlatego wykorzystano stałą wartość HR.

Analitycy ERG uznali powyżej opisane założenia za zasadne [78].

8.2.3. Krzywe OS i PFS dla chorych leczonych ABI

Wyniki OS dla ABI vs BSC prezentowane w badaniu COU-AA-301 (*Fizazi 2012*) przedstawiają wartości HR. Stwierdzono jednak, że założenie dotyczące proporcjonalnego hazardu nie zostało w tym przypadku spełnione. Kształt krzywych Kaplana-Meiera wskazuje, że krzywe przeżycia, choć początkowo się rozchodzą to po pewnym czasie zaczynają się łączyć. Przeprowadzono dodatkowe testy, które wskazały, że założenie proporcjonalnego hazardu nie zostało spełnione (rozdział 15.6.). Ponieważ korzyść z zastosowania ABI maleje wraz z czasem stwierdzono, że przyjęcie stałego HR w analizie wiązałoby się z przeszacowaniem OS dla ABI. W związku z powyższym przyjęto alternatywne podejście związane z modelowaniem OS dla ABI.

- W pierwszym kroku wykonano odczyt krzywych OS dla ABI i BSC z publikacji *Fizazi 2012* przy pomocy programu Engauge digitizer v4.1.
- Wykonano rekonstrukcję jednostkowych danych w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera i raportowaną liczbę chorych narażonych na zdarzenie (number at risk) przy zastosowaniu metody opisanej w publikacji *Guyot 2012*.
- Na podstawie danych jednostkowych oszacowano HR dla OS (ABI vs BSC).

W celu wyznaczenia HR w horyzoncie uwzględnionym w analizie ekonomicznej zastosowano dwie metody: dopasowanie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, który uwzględnia zmienną zależną od czasu; zastosowanie metody określonej jako „piecewise”, która polega na wykorzystaniu kilku różnych HR (stałych na odpowiednich odcinkach krzywej). Obie metody zostały szczegółowo zaprezentowane wraz z wynikami w rozdziale 15.7.

Ostatecznie analizując wyniki obu metod zdecydowano o uwzględnieniu w analizie metody dopasowującej model ze zmienną zależną od czasu. Przyczyną jest konieczność arbitralnej decyzji odnośnie interwałów czasowych w przypadku modelu „piecewise”. Do analizy wybrano krzywą bazującą na HR wyznaczonym przy pomocy liniowej funkcji czasu, jako krzywą o najlepszym dopasowaniu. Wszystkie parametry są istotne statystycznie. HR został wyznaczony przy pomocy następującego wzoru $HR = \exp(-0,65128 + 0,03923 \cdot \text{czas})$. W ten sposób HR w 1 miesiącu wynosi 0,52; natomiast osiąga wartość równą 1 w 16,6 miesiącu (odpowiada to punktowi czasowemu, w którym krzywe Kaplana-Meiera dla ABI i BSC zaczynają się zbiegać). Dla ostatniego 25 miesiąca wartość HR równa jest 1,39. Po 25 miesiącu zgodnie z rekomendacją analityków ERG przyjęto $HR = 1$ (w oryginalnej wersji

modelu opisanej w TAG 2014 przyjęto hazard na poziomie 1,39) [70, 78]. Działanie to doprowadziło do uzyskania konserwatywnego wyniku.

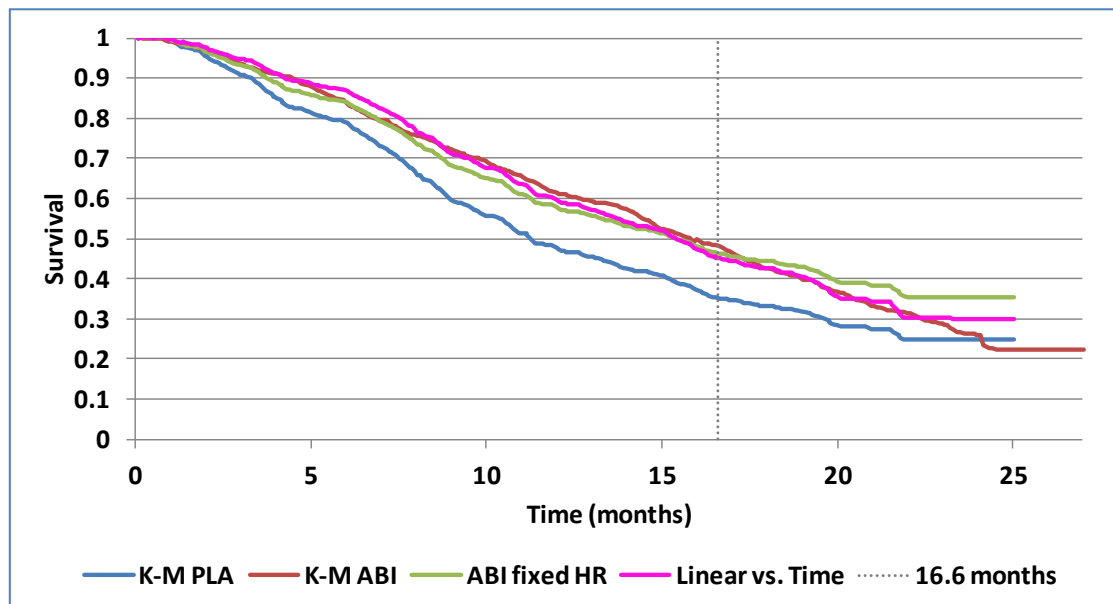
Tabela 31.

Wartości parametrów dla linowej funkcji czasu w modelu HR dla krzywej OS (ABI)

Zmienna	Oszacowanie parametru	p value
Leczenie	-0,65128	<0,0001
Leczenie*Czas	0,03923	0,0047

Rysunek 6.

Krzywe OS na podstawie badania COU-AA-301 wraz z oszacowaniem krzywej dla ABI przy uwzględnieniu stałego HR (krzywa zielona) i HR zależnego od czasu (krzywa różowa)



K-M - ang. *Kaplan-Meier*

Źródło: TAG 2014

W modelu zastosowano HR zależny od czasu i z krzywej referencyjnej (OS dla BSC) wyznaczono krzywą OS dla ABI.

W przypadku PFS dla ABI, krzywą TTD wyznaczono w oparciu o krzywą TTD dla BSC. W publikacji *Fizazi 2012* dla TTD nie podano HR (dla ABI vs BSC). Podano jedynie mediany czasu leczenia (7,4 miesiąca ABI oraz 3,6 miesiąca BSC). W przypadku braku opublikowanego HR możliwa jest jego aproksymacja w oparciu o HR median (w praktyce oznacza to uwzględnienie rozkładu wykładniczego). Zastosowanie tego sposobu przekłada się na HR równy 0,49. Podejściem alternatywnym może być wykorzystanie krzywej TTD dla

podgrupy chorych z jedną wcześniejszą chemioterapią (przedstawiono na wykresie nr 16 w STA dla ABI do NICE [52]).

Wykonano odczyt krzywych TTD dla ABI i BSC przy pomocy programu Engauge digitizer v4.1. Następnie wykonano rekonstrukcję jednostkowych danych przy zastosowaniu metody opisanej w publikacji *Guyot 2012* [47]. Na podstawie danych jednostkowych oszacowano HR dla TTD (model proporcjonalnego hazardu Coxa) na poziomie 0,52 (95% CI 0,44; 0,60). Założenie odnośnie proporcjonalnego hazardu zostało spełnione (rozdział 15.6.).

Obie metody wiążą się z pewnymi ograniczeniami. Wykorzystanie median związane jest z niepewnością jaka wynika z utraty danych (wykorzystanie jednego punktu w miejsce całych krzywych). Wykorzystanie krzywych odczytanych z STA dla ABI wiąże się z niepewnością jaka wynika z braku uwzględnienia liczby chorych narażonych na zdarzenie (number at risk). Ponadto krzywa została wyznaczona na podstawie podgrupy pełnej populacji (populacja po tylko jednej chemii w miejsce populacji po chemioterapii) przez co konieczne jest założenie, że HR dla podgrupy populacji będzie taki sam jak HR dla pełnej populacji. Założenie to jest jednak konserwatywne w świetle wyników z badania *AFFIRM*, gdzie HR dla TTD dla podgrupy chorych po jednej chemioterapii jest porównywalny z HR dla całej populacji chorych (0,335; 95% CI [0,285; 0,393] vs. 0,340; 95% CI [0,297; 0,390]) [26, 70].

Na podstawie rekomendacji analityków ERG w analizie przyjęto wartość HR na poziomie 0,49 jak w oszacowaniu na podstawie median – co jest działaniem konserwatywnym.

8.2.4. Kalkulacja prawdopodobieństw przejść na podstawie danych klinicznych

Prawdopodobieństwa przejść zostały obliczone w oparciu o krzywe przeżycia (opisane w rozdziałach 8.2.1. - 8.2.3.). Podsumowując, model wykorzystuje następujące krzywe przeżycia.

Tabela 32.

Krzywe przeżycia wykorzystane dla poszczególnych technologii medycznych

Technologia medyczna	BSC	Enzalutamid	Octan abirateronu
OS	Dopasowanie Weibulla do danych PLC z <i>AFFIRM</i>	Stała wartość HR modyfikująca krzywą BSC	Zależna od czasu wartość HR modyfikująca krzywą BSC
PFS/TTD	Dopasowanie Weibulla do danych PLC z <i>AFFIRM</i>	Stała wartość HR modyfikująca krzywą BSC	Stała w czasie wartość HR modyfikująca krzywą BSC

Skumulowany hazard $H(t)$ oraz funkcję przeżycia dla rozkładu Weibulla zaprezentowano poniżej.

$$H(t) = \lambda t^\gamma$$

$$S(t) = \exp(-\lambda t^\gamma)$$

Parametry lambda (λ) i gamma (γ) zostały obliczone w oparciu o stałą i parametr skali (rozdział 15.5.) przy pomocy wzorów : $\lambda = \exp(-\text{intercept}/\text{scale})$ and $\gamma = 1/\text{scale}$.

Prawdopodobieństwa przejść, dla poszczególnych wartości czasu obliczane są według następującego wzoru (przy założeniu, że długość cyklu oznaczono jako u):

$$\begin{aligned} tp(t) &= 1 - \exp \{H(t - u) - H(t)\} \\ &= 1 - \exp \{\lambda(t - u)^\gamma - \lambda t^\gamma\} \end{aligned}$$

W przypadku ENZ i ABI, gdzie krzywe odtwarzano za pomocą HR i krzywej referencyjnej prawdopodobieństwo przejścia obliczano następującym wzorem:

$$tp(t) = 1 - \exp \{HR * (\lambda(t - u)^\gamma - \lambda t^\gamma)\}$$

Prawdopodobieństwo przejścia do stanu ZGON określono jako jedność pomniejszoną o prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (1-OS). Prawdopodobieństwo przejścia z PFS do PROG obliczono jako prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego pomniejszone o prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji. Prawdopodobieństwo mogło być jedynie dodatnie (wykonano korektę z uwagi na fakt, że w długim horyzoncie czasowym krzywe OS i PFS dla różnych rozkładów potencjalnie mogły na siebie nachodzić).

8.3. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	10 lat	Założenie na podstawie modelowanego przeżycia (po tym okresie prawdopodobieństwo przeżycia jest równe zero dla ENZ i ABI)
Długość cyklu w modelowaniu	21 dni	Założenie
HR: OS ENZ vs. PLC	0,672	AFFIRM (Scher 2012)
HR: OS ABI vs. PLC	0,740	COU-AA-301 (Fizazi 2012)
Dawka dobową ENZ (mg)	160,00 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi® [20]
Dawka dobową ABI (mg)	1 000,00 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga® [23]
Dawka dobową prednizonu (mg)	10,00 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga® [23]
Koszt opakowania leku Zytiga® (250 mg, 120 tabl.) (PLN)	7 153,17	Komunikaty NFZ [69]
Koszt/mg prednizonu (perspektywa NFZ/wspólna)	0,059 PLN / 0,086 PLN	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych; [75]
Koszt leków, podania leków i świadczeń w terapii BSC w cyklu leczenia wspomagającego ENZ i ABI / po progresji (perspektywa NFZ/wspólna)	Indywidualnie do przypadku na podstawie wartości szczegółowych	Opinia ekspertów klinicznych (rozdział 15.8); dane WHO [94]; zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych w 2013 roku [53]; Charakterystyki Produktów Leczniczych; Odpowiednie Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [101, 102, 103]; Informator o umowach NFZ [51]; wyniki badania AFFIRM [85]; dane dostarczone przez Zamawiającego dotyczące leczenia wspomagającego w badaniu AFFIRM [26]
Roczny koszt diagnostyki w Programie lekowym leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	2 601,00 PLN	Zarządzeniem Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. [104]; Informator o umowach NFZ [51]
Roczny koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia chorych po progresji leczenia ENZ lub ABI	1 126,15 PLN	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [103]; Informator o umowach NFZ [51]; opinia ekspertów klinicznych (rozdział 15.8)

Parametr	Wartość	Źródło
QoL w stanie PFS	0,688	Skaltsa 2014 [89]
Wzrost QoL chorych leczonych ENZ w PFS	0,06	Dane uzupełniające do AFFIRM dostarczone przez Zamawiającego [77, 26]
Wzrost QoL chorych leczonych ABI w PFS	0,04	Holenderski raport HTA dla ABI [34]
Obniżka jakości życia chorych w stanie PROG względem PFS	0,085	Sandblom 2004 [84]
Przeciętna obniżka jakości życia związana z wystąpieniem SRE w stanie PROG (chorzy leczeni ENZ i ABI)	0,005	Badania AFFIRM i COU-AA-301 [85, 41], Dane uzupełniające do AFFIRM dostarczone przez Zamawiającego [77, 26]
Rozkład wykorzystany w modelowaniu PFS	Weibull	Najlepsze dopasowanie rozkładu do zakładanego przeżycia chorych, założenie (rozdział 8.2.1.)
Rozkład wykorzystany w modelowaniu OS	Weibull	Najlepsze dopasowanie rozkładu do zakładanego przeżycia chorych, założenie (rozdział 8.2.1.)
Determinanta progresji choroby w praktyce klinicznej (decydująca o przejściu ze stanu PFS do PROG)	TTD	Opinia ekspertów brytyjskich zwalidowana przez analityków ERG w ocenie STA dla NICE
Determinanta przejścia chorego do stanu ZGON	OS	Założenie na podstawie AFFIRM i COU-AA-301 [85, 41]
Funkcja przeżycia modelująca PFS	Weibull	Obliczenia własne
Funkcja przeżycia modelująca OS	Weibull	Obliczenia własne
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	3,5%	Wytyczne AOTMiT [3]
Stopa dyskonta kosztów	5,0%	Wytyczne AOTMiT [3]

*wartości uwzględniają odsetek chorych stosujący poszczególne leczenie w ramach leczenia BSC

8.3.1. Założenia konserwatywne

W niniejszej sekcji przedstawiamy listę szczególnych założeń przyjętych w analizie, które stanowią o zastosowaniu podejścia konserwatywnego:

- ⊕ Wykorzystanie rozkładu Weibulla dla modelowania OS zamiast rozkładu log-logistycznego jest konserwatywne ze względu na kształt „ogona” rozkładu, który wygasa szybciej.
- ⊕ Wykorzystanie median do aproksymacji HR PFS dla ABI

Pozostałe założenia opisano w rozdziale 12.

8.4. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie

z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

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

8.5. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10. Zmiana wartości każdego z parametrów skutkowałą przewidywanym kierunkiem zmiany wartości ICUR (rozdział 10.).

Zaprezentowany model został zwalidowany przez analityków ERG w procesie oceny technologii medycznych dla NICE.

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

9. Wyniki analizy

Prezentacja wyników analizy kosztów-użyteczności obejmuje lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu odpowiednie dla poszczególnych technologii medycznych oraz QALY i koszt inkrementalne. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY. Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w tabelach poniżej.

9.1. Koszty i wyniki zdrowotne poszczególnych terapii

Tabela 34.

Tabela 35.

Oszacowanie kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych terapii bez uwzględnienia RSS

	ENZ	ABI
Wartość QALY	1,021	0,862
Perspektywa płatnika publicznego		
Koszt leku (PLN)	189 835	56 882
Inne koszty (PLN)	15 086	13 613
Koszt całkowity (PLN)	204 921	70 495
Perspektywa wspólna		
Koszt leku (PLN)	189 835	56 882
Inne koszty (PLN)	15 307	13 846
Koszt całkowity (PLN)	205 142	70 728

Tabela 39.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ENZ z ABI w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

Parametr	ENZ		ABI	
	Wynik średni	Miara rozrzutu	Wynik średni	Miara rozrzutu
Wynik zdrowotny w PFS (QALY)	0,6162	min = 0,5437; max = 0,7255	0,4581	min = 0,4027; max = 0,4967
Wynik zdrowotny w PROG (QALY)	0,4046	min = 0,2872; max = 0,7848	0,4034	min = 0,2119; max = 0,6399
Łączny wynik zdrowotny (QALY)	1,0208	min = 0,8889; max = 1,4009	0,8615	min = 0,6646; max = 1,0981
Koszt leku (PLN)	189 835,06	min = 183542,39; max = 221558,57	56 881,74	min = 54090,91; max = 122277,58
Koszty pozostałe (PLN)	15 085,86	min = 10359,21; max = 22433,57	13 613,06	min = 9654,45; max = 18409,46
Koszty całkowite (PLN)	204 920,92	min = 198748,28; max = 236039,29	70 494,79	min = 65900,61; max = 135890,64

Perspektywa wspólna

Tabela 40.

Parametr	ENZ		ABI	
	Wynik średni	Miara rozrzutu	Wynik średni	Miara rozrzutu
Wynik zdrowotny w PFS (QALY)	0,6162	min = 0,5437; max = 0,7255	0,4581	min = 0,4027; max = 0,4967
Wynik zdrowotny w PROG (QALY)	0,4046	min = 0,2872; max = 0,7848	0,4034	min = 0,2119; max = 0,6399
Łączny wynik zdrowotny (QALY)	1,0208	min = 0,8889; max = 1,4009	0,8615	min = 0,6646; max = 1,0981
Koszt leku (PLN)	189 835,06	min = 183542,39; max = 221558,57	56 881,74	min = 54090,91; max = 122277,58
Koszty pozostałe (PLN)	15 085,86	min = 10359,21; max = 22433,57	13 613,06	min = 9654,45; max = 18409,46
Koszty całkowite (PLN)	204 920,92	min = 198748,28; max = 236039,29	70 494,79	min = 65900,61; max = 135890,64

Tabela 41.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ENZ z ABI w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS

Parametr	ENZ		ABI	
	Wynik średni	Miara rozrzutu	Wynik średni	Miara rozrzutu
Wynik zdrowotny w PFS (QALY)	0,6162	min = 0,5437; max = 0,7255	0,4581	min = 0,4027; max = 0,4967
Wynik zdrowotny w PROG (QALY)	0,4046	min = 0,2872; max = 0,7848	0,4034	min = 0,2119; max = 0,6399
Łączny wynik zdrowotny (QALY)	1,0208	min = 0,8889; max = 1,4009	0,8615	min = 0,6646; max = 1,0981
Koszt leku (PLN)	189 835,06	min = 183542,39; max = 221558,57	56 881,74	min = 54090,91; max = 122277,58
Koszty pozostałe (PLN)	15 306,80	min = 10481,08; max = 22763,23	13 845,97	min = 9828,46; max = 18713,34
Koszty całkowite (PLN)	205 141,86	min = 198971,11; max = 236250,71	70 727,71	min = 66074,61; max = 136123,55

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze. Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne scenariusze dla wyznaczania kluczowych wielkości w modelowaniu (np. wybór rozkładu).

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

Tabela 42.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr		Zakres zmienności	Uzasadnienie wyboru zmienności parametru	Źródło
Stopa dyskonta dla kosztów i dla wyników zdrowotnych		0-5%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT [3]
HR OS	ENZ vs. PLC	0,573 - 0,788	Granice 95% CI, przetestowano scenariusze, w których każdy z parametrów zmienia się niezależnie od drugiego, oraz cztery scenariusze, w których testowane są różne kombinacje analizowanych parametrów	AFFIRM (Scher 2012), Analiza kliniczna
	ABI vs. PLC	0,638 - 0,859		
	Scenariusz 1	ENZ min;		
	Scenariusz 2	ENZ max		
	Scenariusz 3	ABI min		
	Scenariusz 4	ABI max		
	Scenariusz 5	ENZ min; ABI min		
	Scenariusz 6	ENZ min; ABI max		
	Scenariusz 7	ENZ max; ABI min		
Scenariusz 8	ENZ max ABI max			
Horyzont czasowy		5-15 lat	Wartości pochodzą ze zwalidowanego raportu TAG 2014; jest to zakres, dla którego wyniki wyraźnie potwierdzają słuszność wyboru 10 lat jako wariantu podstawowego	Model ekonomiczny (załączony jako kalkulator)
Koszt leczenia wspomagającego ENZ i ABI		Wielkość maksymalna (równa kosztowi BSC w okresie po zakończeniu leczenia); Wartość minimalna w przypadku chorego niestosującego leczenia wspomagającego	Parametry skrajne	Obliczenia własne w oparciu o dane źródłowe (rozdział 7.3.2., rozdział 7.5.3.)
Użyteczność w stanie PFS		Wartość alternatywna dla Skaltsa 2014	Na podstawie publikacji Lloyd 2015, Diels 2014 i Sullivan 2007 odnalezionnej w przeglądzie, wartość alternatywna dla Skaltsa 2014	Lloyd 2015 [60] Diels 2014 [32] Sullivan 2007 [95]

Parametr	Zakres zmienności	Uzasadnienie wyboru zmienności parametru	Źródło
Obniżka jakości życia związana z progresją	Zdeterminowany przez CI 95%	Obliczony na podstawie wielkości z <i>Sandblom 2004</i> , na podstawie której przyjęto wartość podstawową obniżki	<i>Sandblom 2004</i> [84]
Wzrost użyteczności w PFS w związku z leczeniem	Nie uwzględniono użyteczności	Przyjęte rozwiązanie dotyczące kalkulacji wzrostu użyteczności w związku z leczeniem wiąże się z niepewnością. Brak uwzględnienia wzrostu jakości życia jest podejściem konserwatywnym	Założenie (możliwy scenariusz alternatywny)
PFS	mPFS, Parametr alternatywny do TTD z wariantu podstawowego	Parametr wskazany jako alternatywny w <i>TAG 2014</i> oraz <i>Riemsma 2013</i>	<i>TAG 2014</i> <i>Riemsma 2013</i> [70, 78]
PFS	PFS (TTD reprezentujące PFS) modelowane w oparciu o rozkład log-logistyczny jako alternatywny dla wykorzystanego w analizie podstawowej	Rozkład o najlepszym dopasowaniu na podstawie kryteriów AIC i BIC	Rozdział 15.5.; dane dostarczone przez Zamawiającego [26]
OS	OS modelowane w oparciu o rozkład log-logistyczny jako alternatywny dla wykorzystanego w analizie podstawowej	Rozkład o najlepszym dopasowaniu na podstawie kryteriów AIC i BIC	Rozdział 15.5.; dane dostarczone przez Zamawiającego [26]
	Modelowanie w przeżycia całkowitego w obu ramionach modelu w oparciu u krzywą:	ENZ ABI	Przyjęte rozwiązanie służy sprawdzeniu wyników w przypadku braku różnic w czasie przeżycia całkowitego pomiędzy ENZ i ABI
HR od 25 miesiąca dla OS ABI	Wartość alternatywna na poziomie 1,39	Wynik modelowania dla okresu 25 miesięcy	Rozdział 15.7., <i>TAG 2014</i> [70]
Sposób oszacowania HR dla TTD ABI	Alternatywna metoda szacowania (wartość HR = 0,52)	HR wyznaczony w oparciu o metodę z publikacji <i>Guyot 2012</i> ; metoda stanowi alternatywę dla wariantu podstawowego, znajduje potwierdzenie w publikacji naukowej	<i>Guyot 2012</i> [47]; rozdział 8.2.3.
Koszt Zytiga®	alternatywne oszacowanie	Cena oficjalna z Wykazu leków refundowanych	<i>Obwieszczenie MZ</i> [75]

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji. Wyniki analizy w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej różnią się tylko nieznacznie (o mniej niż jeden procent), w związku z czym nie zostały zaprezentowane w raporcie (istnieje możliwość kalkulacji wyników w dołączonym do opracowania kalkulatorze).

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

- ⊕ określenie kosztu octanu abirateronu (na podstawie Komunikatów NFZ -> na podstawie oficjalnych kosztów zgodnych z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) – ENZ staje się opcją dominującą ABI.
- ⊕ HR: OS ENZ vs PLC - zmiana ICUR od ok. -52% do dominacji ABI względem ENZ w granicach 95% CI);
- ⊕ Brak różnic w krzywych OS dla ENZ i dla ABI - zmiana ICUR o ok. 234%;
- ⊕ OS: Weibull-> log-logist - zmiana ICUR o ok. - 45%;
- ⊕ PFS: Weibull-> log-logist - zmiana ICUR o ok. 29%;
- ⊕ wzrost użyteczności w PFS w związku z leczeniem – przy braku tego wzrostu zmiana ICUR o ok. 18%;
- ⊕ użyteczność w PFS – dla alternatywnych wartości jakości życia z odnalezionych publikacji zmiana ICUR od -1 % do ok.12%);
- ⊕ sposób oszacowania HR dla TTD ABI (HR wyznaczony w oparciu o mediany -> HR wyznaczony w oparciu o metodę z publikacji *Guyot 2012*) - zmiana ICUR o ok. 10%;

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 10%.

11. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [81] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [99]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26*

października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [97]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014* [74] PKB per capita wyniosło w Polsce 43 334 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **130 002 PLN/QALY**.

Należy podkreślić, że dla wskazanych poniżej cen progowych nie zawsze uzyskano dokładną wartość progu lub koszt leczenia inkrementalnego równy zero, co wynika z konieczności zaokrąglania cen do dwóch miejsc po przecinku.

[REDACTED]

Tabela 45.

[REDACTED]

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

Wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 10.

12. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka wariantów modelowania. Warianty nieuwzględnione w analizie podstawowej przedstawiono w analizie wrażliwości.

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

Pomimo faktu, że różnica w OS dla porównania ENZ z ABI, określona w *Analizie klinicznej*, nie jest istotna statystycznie, należy podkreślić trend wskazujący na wydłużenie OS u

chorych leczonych ENZ względem OS u chorych leczonych ABI oraz generalnie lepsze rokowania dla chorych poddanych terapii ENZ względem chorych poddanych terapii ABI we wszystkich ważnych klinicznie punktach końcowych – co może świadczyć o tym, iż mimo braku istotności statystycznej, różnica w OS na korzyść ENZ nie jest przypadkowa. Na konieczność modelowania OS w przypadku braku istotnych punktów statystycznych zwrócił uwagę NICE w opracowaniu *Davis 2012* [28]. W publikacji tej przedstawiono zalecaną metodykę dla analiz ekonomicznych, w których przyjmowane są założenia o długości OS na podstawie PFS. W niniejszej analizie zastosowano jednak słabsze ograniczenia: modelowano krzywe przeżycia dla ENZ i ABI niezależnie, co pozwala na testowanie parametrów HR dla obu krzywych. Należy jednak zauważyć, że istnienie takiego opracowania jak *Davis 2012* świadczy o tym, że w chorobach nowotworowych istnieje zależność pomiędzy OS i PFS i jest prawdopodobne, że chorzy z dłuższym czasem przeżycia wolnego od progresji choroby doświadczą również dłuższego przeżycia całkowitego. Odnaleziono publikację *Halabi 2009* [48], w której zbadano zależność pomiędzy OS i PFS w populacji chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. W analizie tej wykazano, że chorzy progresujący w czasie pierwszych trzech miesięcy mają dwa razy większy hazard ($HR = 2$) niż chorzy progresujący później. Hazard względny był istotny statystycznie (95% CI 1,69-2,36). Wskazuje to, że poprawienie przeżycia chorych w czasie pierwszych miesięcy terapii istotnie wpłynie na ich przeżycie całkowite. Z tego względu zdecydowano się na oddzielne modelowanie OS, w konsekwencji zakładające występowanie różnic między porównywanymi terapiami pod względem przeżycia.

W analizie wrażliwości wykonano rozbudowaną analizę scenariuszy, której celem była eksploracja ryzyk związanych z przyjęciem założeń dotyczących OS. Wykonano przeliczenia zakładające, że HR dla OS ENZ vs PLC przyjmuje wartość z stanowiącą górną i dolną granicę przedziału CI 95% oraz HR dla OS ABI vs PLC jest modelowany na podstawie górnych i dolnych granic przedziału CI 95% dla oszacowań parametrów funkcji liniowej opisującej zależność HR od czasu. Ponadto uwzględniono 4 dodatkowe scenariusze, w których testowane są wszystkie możliwe kombinacje wartości minimalnych i maksymalnych dla HR OS ENZ vs PLC i HR OS ABI vs PLC.

Analitycy zdają sobie sprawę z ograniczenia wynikającego z przyjętego podejścia do modelowania OS, jednak owe podejście spotkało się z aprobatą zespołu ERG oceniającego raport dla NICE przedstawioną w *TAG 2014* [78]. Analitycy są przekonani, że przyjęcie tego rozwiązania oraz dodatkowo uwzględnienie konserwatywnych założeń w modelowaniu

efektów zdrowotnych stanowią najlepszy kompromis, co pozwala na wiarygodną kalkulację spodziewanych efektów terapeutycznych porównywanych terapii. Inne podejście ignorowałoby zbyt istotny wynik zdrowotny, jakim jest przewaga w przeżyciu całkowitym.

Przedstawiona analiza przeżycia Kaplana-Meiera dla ABI pokazuje, że krzywe (dla ABI i PLC) zbiegają w końcowym stadium analizy, wskazując na malejący efekt zdrowotny w czasie. Można zakładać, że HR dla OS może zawyżać korzyść uzyskaną przez ABI. W przypadku ENZ założenie proporcjonalnego hazardu zostało spełnione, co jest równoznaczne ze stałym efektem zdrowotnym. Ponieważ HR nie jest proporcjonalny dla obu interwencji (nie jest stały w czasie) porównanie OS pomiędzy obiema interwencjami przy pomocy HR nie jest metodą wiarygodną (rozdział 15.6.).

Zaprezentowana analiza przedstawia sposób modelowania, w którym krzywe dla OS i PFS wyznaczono w pierwszej kolejności dla BSC (w oparciu o krzywą PLC z *AFFIRM*) a następnie rekonstruowano krzywe dla ENZ i ABI.

Pomimo najlepszej jakości dopasowania rozkładu log-logistycznego do danych OS, ostatecznie w wariancie podstawowym analizy wykorzystano rozkład Weibulla. Uzasadnieniem jest kształt „ogona” dopasowania log-logistycznego, który wydaje się zbyt optymistyczny. Podczas walidacji modelu brytyjscy eksperci kliniczni ocenili, że najbardziej wiarygodny jest ‘ogon’ rozkładu Weibulla. Ustalono 5- i 10-letnie przeżycie chorych w zależności od wyboru rozkładu log-logistycznego i rozkładu Weibulla. Zarówno brytyjscy eksperci walidujący model jak i analitycy ERG wskazali rozkład Weibulla jako bardziej wiarygodny i zasadny do wykorzystania w modelu [78]. Analogiczna sytuacji miała miejsce przy wyborze krzywej TTD, gdzie eksperci kliniczni również preferowali wykorzystanie rozkładu Weibulla nad rozkładem log-logistycznym, ze względu na jego większą wiarygodność.

W przypadku PFS dla ABI, krzywą TTD wyznaczono w oparciu o krzywą TTD dla BSC. W publikacji *Fizazi 2012* dla TTD nie podano HR (dla ABI vs BSC). Podano jedynie mediany czasu leczenia (7,4 miesiąca ABI; 3,6 miesiąca BSC). W przypadku braku opublikowanego HR możliwa jest jego aproksymacja w oparciu o HR dla median (w praktyce oznacza to uwzględnienie rozkładu wykładniczego). Wykorzystanie median związane jest z niepewnością jaka wynika z utraty danych (wykorzystanie jednego punktu w miejsce całych krzywych), jednak jest rozwiązaniem konserwatywnym.

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

Kwas zoledronowy podawany jest w dawce 4 mg co 3-4 tygodnie. W niniejszej analizie przyjęto, że kwas ten podawany jest w dawce 4 mg co 3 tygodnie.

W niniejszej analizie, na podstawie *Zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych na 2013 rok*, określono, że chorzy w ramach farmakoterapii przeciwbólowej leczenia są silnymi opioidami:

- ⊕ morfina doustna i pozajelitowa;
- ⊕ fentanyl przezskórny i przezśluzówkowy;
- ⊕ metadon doustny;
- ⊕ oksykodon doustny;
- ⊕ buprenorfina doustna i przezskórna.

Ze względu na brak dokładnych oszacowań co do wielkości zużywanych dawek poszczególnych opioidów (bardzo duże przedziały podawane w charakterystykach produktów leczniczych), przyjęto, że chorzy zużywają 1 DDD dziennie. Średni koszt wyznaczono w oparciu o dane refundacyjne NFZ z okresu styczeń – grudzień 2015 r oraz *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*.

Na podstawie badania ankietowego ekspertów klinicznych (rozdział 15.8) – którego wyniki były już przedstawiane AOTMiT w trakcie procesu analizy weryfikacyjnej [1] - przyjęto, że chorzy po progresji (po zakończeniu leczenia ENZ i ABI) będą stosowali terapię BSC. Ponadto terapię BSC stosować będą również chorzy leczeni w ramach programu lekowego – według ekspertów klinicznych odsetek chorych otrzymujących poszczególne świadczenia i leki w ramach BSC podczas leczenia systemowego jest niższy (około 50% w stosunku do chorych nieleczonych). W analizie wrażliwości testowano przypadek, w którym odsetek chorych stosujących terapię BSC w obu przypadkach jest taki sam i równy odsetkowi z okresu leczenia po progresji. Wykorzystane wyniki badania ankietowego pochodzą sprzed kilku lat, jednak z uwagi na fakt, iż dotyczą one stosowania w praktyce klinicznej zbliżonej do ówczesnej, szczególnie w zakresie leczenia stanów po progresji – nie stanowi to dużego ograniczenia. Ponadto, należy podkreślić, że koszty BSC nie są wiodącym czynnikiem wpływającym na wnioskowanie o opłacalności ocenianej technologii medycznej. Wszelkie powyższe argumenty świadczą o tym, że wykorzystane badanie ankietowe pochodzi sprzed kilku lat – nie stanowi poważnego ograniczenia analizy.

Uwzględniając sposób rozliczania teleradioterapii paliatywnej, przyjęto, że jedno świadczenie rozliczane będzie dla mediany czasu przeżycia całkowitego (OS).

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

Wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu ENZ zamiast ABI jest niższy od obowiązującego obecnie progu opłacalności (ustalonego na poziomie 130 002 PLN/QALY). Należy stwierdzić, że zastosowanie ENZ zamiast ABI jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia skorygowanego jakością [7]. Wykazano ponadto, że całkowity koszt terapii przy pomocy ENZ zamiast ABI jest nieznacznie wyższy, co wynika z dłuższego czasu wolnego od progresji oraz czasu przeżycia całkowitego w przypadku chorych stosujących ENZ. Wskazano jednak, że stosowanie ENZ zamiast ABI wiąże się z korzyścią zdrowotną dla chorych w postaci dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość.

Wyniki porównania wskazują, że stosowanie ENZ zamiast ABI pozwala chorym uzyskać 0,196 dodatkowych lat życia, co przekłada się na 0,159 lat życia skorygowanych o jakość. Terapia ENZ wskazuje ponadto przewagę względem ABI w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Udowodniono ponadto, że stosowanie ENZ wiąże się z większą poprawą jakości życia niż stosowanie ABI oraz z większym odsetkiem chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie. Przewaga ENZ w zakresie wskazanych wyników zdrowotnych dowodzi jego wysokiej skuteczności i wyższości nad ABI. Przewaga ENZ była widoczna we wszystkich ważnych punktach końcowych, przy czym w większości przypadków można mówić o istotności statystycznej różnic.

Podkreślić należy, że ENZ w przeciwieństwie do ABI nie musi być podawany razem z kortykosteroidami (prednizon/prednizolon), a więc może być podawany razem z jedzeniem. Taki sposób podania eliminuje możliwość wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem kortykosteroidów.

Finansowanie ENZ wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. [80]).

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono dwie publikacje: *Wilson 2013* [100] oraz *TAG 2014* [70].

Celem publikacji *Wilson 2013* było przedstawienie efektywności kosztowej ENZ vs. placebo¹³ i ABI vs. placebo w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego¹⁴. Autorzy dokonują analizy na podstawie zbudowanego drzewa decyzyjnego, za dane przyjmując te pochodzące z badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*, a więc zgodnych z uwzględnionymi w niniejszej analizie. Na podstawie modelowania wyznaczono wartość współczynnika kosztów-efektywności. Przedziały zmienności prawdopodobieństw i użyteczności zostały obliczone na podstawie rozkładu beta, zakres zmienności kosztowej natomiast na podstawie rozkładu gamma w symulacji Monte Carlo. Analiza zakłada 18 miesięczny horyzont czasowy, a tak krótki okres jest według autorów uzasadnieniem braku uwzględnienia dyskontowania jakichkolwiek wartości w modelu. W analizie obliczono prawdopodobieństwa wystąpienia bólu przed przystąpieniem do leczenia. Wzięto również pod uwagę prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, wycenione później w ramach analizy kosztowej. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej (przedstawiono wyłącznie wyniki dla technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, uwzględnianej w niniejszej analizie, tj. ENZ vs PLC i ABI vs PLC).

Tabela 46.

Wyniki analizy efektywności kosztowej na podstawie publikacji *Wilson 2013**

Technologia medyczna	Całkowity koszt (PLN)	Całkowity efekt zdrowotny (QALY)	ICER (ENZ vs. ABI) (PLN/QALY)	ICER (wskazana technologia medyczna vs. placebo)
Placebo	331 965	0,43	n/d	n/d
ABI	467 150	0,70	1 751 805	494 090
ENZ	519 465	0,73		617 663

¹³ Jako placebo w badaniu uwzględniono przyjmowanie wyłącznie prednizonu.

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

*wyniki obliczone zgodnie ze średnim kursem USD wg NBP dnia 28.06.2016: 1 USD = 4,0030 PLN

W dyskusji autorzy zaznaczają, że ENZ mógłby osiągnąć najniższy współczynnik ICER, gdyby nie konieczne dostosowanie krzywej przeżycia dotyczącej placebo w badaniu *AFFIRM*. Dostosowanie zostało zrobione w celu umożliwienia porównania z innymi stosowanymi technologiami w omawianym wskazaniu. Bez omawianych dostosowań, współczynnik ICER dla ENZ w odniesieniu do placebo wyniósłby 33 532 USD i byłby najefektywniejszym kosztowo rozwiązaniem.

Wyniki publikacji *Wilson 2013* trudno odnieść do niniejszej analizy z uwagi na rozbieżności w metodyce. Krótki horyzont czasowy w *Wilson 2013*, którego nie można uznać za horyzont dożywotni, powoduje, że różnice w QALY między technologiami są bardzo niewielkie, co przekłada się na bardzo duży wynik ICUR pomimo względnie niewielkiej różnicy w kosztach stosowania technologii medycznych. Ponadto wykorzystano drzewo decyzyjne a nie model Markowa, co również mogło mieć wpływ na wyniki oszacowania. Wyniki zdrowotne modelowano w oparciu o takie same badania kliniczne.

Celem analizy, której wyniki przedstawiono w *TAG 2014* było przedstawienie efektywności kosztowej ENZ vs. BSC oraz ENZ vs. ABI u dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. Jest to publikacja prezentująca wyniki w oparciu o ten sam model, który wykorzystano w niniejszej analizie w związku z czym metodyka tej analizy jest taka sama. Główne różnice dotyczą kosztów leczenia BSC (specyficzne dla danego kraju), uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych i SRE (w przypadku niniejszej analizy koszty dla działań nieróżniących nie były uwzględniane). W modelu przedstawionym w *TAG 2014* uwzględniono również inne koszty leczenia ABI i ENZ.

Tabela 47.

Wyniki analizy efektywności kosztowej na podstawie publikacji *TAG 2014*

Porównanie	ICER (PLN/QALY)
<i>TAG 2014</i>	
ENZ vs. ABI	78 748
ENZ vs. BSC	231 996
<i>TAG 2014 po ocenie i modyfikacjach ERG</i>	
ENZ vs. ABI	77 114
ENZ vs. BSC	272 113

*obliczone zgodnie ze średnim kursem GBP wg NBP dnia 28.06.2016: 1 GBP = 5,3226 PLN

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

- ⊕ określenie kosztu octanu abirateronu (na podstawie Komunikatów NFZ -> na podstawie oficjalnych kosztów zgodnych z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) – ENZ staje się opcją dominującą ABI.
- ⊕ HR: OS ENZ vs PLC - zmiana ICUR od ok. -52% do dominacji ABI względem ENZ w granicach 95% CI);
- ⊕ Brak różnic w krzywych OS dla ENZ i dla ABI - zmiana ICUR o ok. 234%;
- ⊕ OS: Weibull-> log-logist - zmiana ICUR o ok. - 45%;
- ⊕ PFS: Weibull-> log-logist - zmiana ICUR o ok. 29%;
- ⊕ wzrost użyteczności w PFS w związku z leczeniem – przy braku tego wzrostu zmiana ICUR o ok. 18%;
- ⊕ użyteczność w PFS – dla alternatywnych wartości jakości życia z odnalezionych publikacji zmiana ICUR od -1 % do ok.12%);
- ⊕ sposób oszacowania HR dla TTD ABI (HR wyznaczony w oparciu o mediany -> HR wyznaczony w oparciu o metodę z publikacji *Guyot 2012*) - zmiana ICUR o ok. 10%;

Znaczące zmiany ICUR w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wynikają przede wszystkim z testowania licznych, skrajnych scenariuszy dla modelowania OS. Autorzy analizy uznali obliczenia za konieczne w związku z brakiem istotności statystycznej OS w porównaniu ENZ z ABI. Wciąż najbardziej prawdopodobnym kształtem krzywej OS jest jednak kształt modelowany w analizie podstawowej (istotność statystyczna nie ma na to absolutnie żadnego wpływu).

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

⊕ [Redacted text]

Wyżej przedstawione wartości są wyższe niż zaproponowana w RSS efektywna cena zbytu netto, dla której wartość ICUR jest niższa niż przyjęta w Polsce wartość progu opłacalności. Świadczy to o słuszności refundacji leku w rozpatrywanym wskazaniu, przy zaproponowanej cenie zbytu netto.

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania¹⁵, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 48.


Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index"	57 320
2	prostate OR prostates OR prostatic*	183 311
3	cancer OR cancers OR tumors OR tumor OR tumour OR tumours OR neoplasia OR neoplasm OR neoplasms	3 710 761
4	HRPC OR CRPC	2 344
5	2 AND 3 OR 4	143 057
6	1 AND 5	443

Data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2016

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline oraz bazach dodatkowych (NICE) zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. 

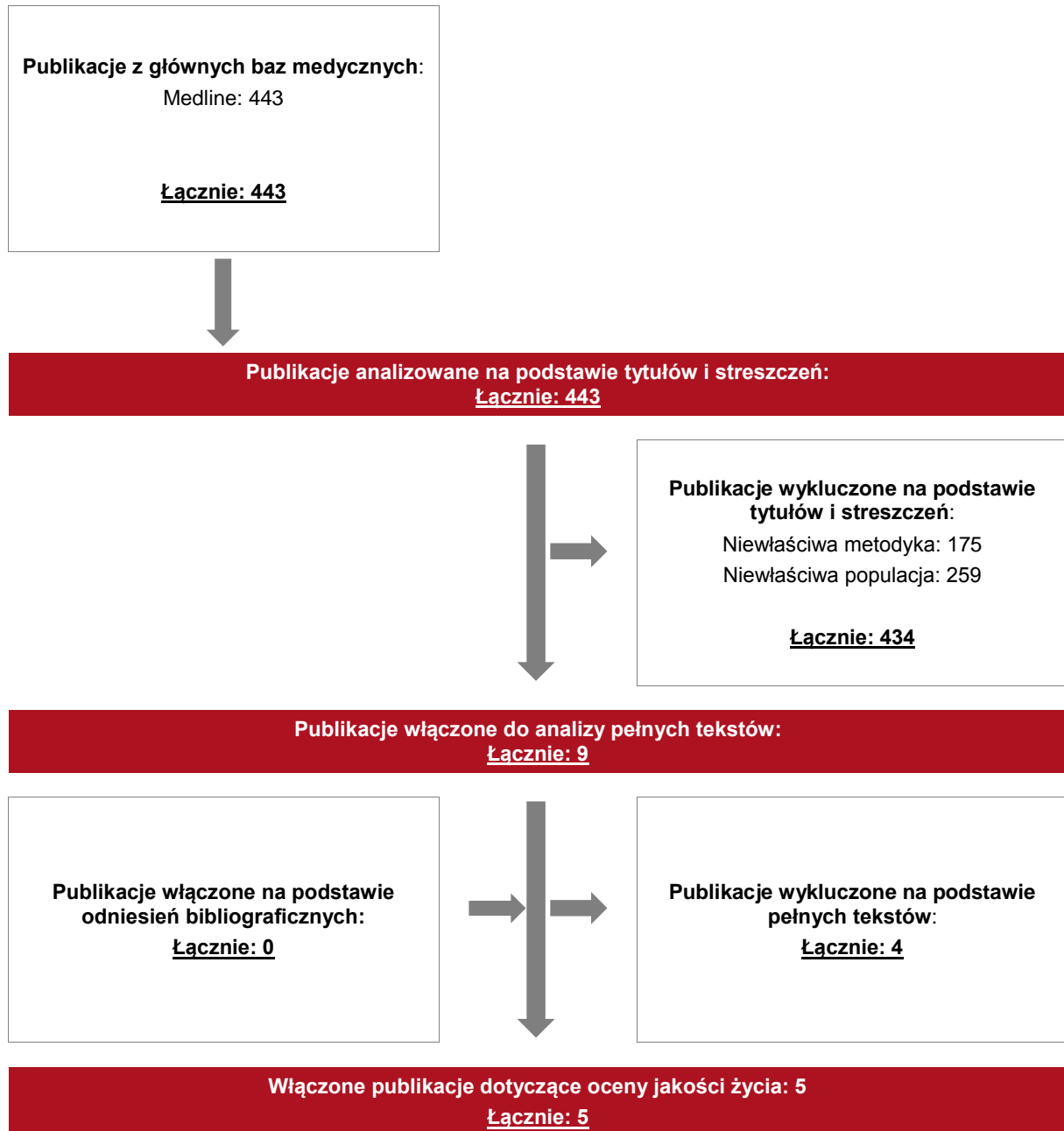

 Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

¹⁵ Podkreślić należy, że w analizowanym problemie zdrowotnym dostępnych jest bardzo dużo publikacji poglądowych, w których nie jest analizowana jakość życia chorych. Dlatego w niniejszej analizie zdecydowano się na zastosowanie bardziej swoistej strategii, w wyniku której poszukiwano badań oceniających jakość życia chorych.

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

Rysunek 7.

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



wzór diagramu PRISMA [76]

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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 443 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

⊕ w bazie Medline odnaleziono 443 publikacji.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 9 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Sandblom 2004* [84], *Sullivan 2007* [95], *Skalsta 2014* [89], *Lloyd 2015* [60], *Diels 2014* [32].

Celem publikacji *Sandblom 2004* jest oszacowanie zmieniającej się jakości życia związanej ze zdrowiem w ostatnim roku życia chorego. Mężczyźni, biorący udział w badaniu, pochodzili z jednego miasta w Szwecji. Badanie zostało przeprowadzone w roku 1999. Później, w roku 2000 badacze sprawdzili ilu mężczyzn zmarło w trakcie jednego roku od wypełnienia formularza ankietowego i na tej podstawie określili populację. Autorzy przeprowadzili badanie na podstawie odpowiedzi 1 243 respondentów zdiagnozowanych z rakiem prostaty. Jakość życia respondentów została przeliczona zgodnie z formularzem EQ-5D i skalą VAS. Uwzględniony został również wskaźnik pomiaru bólu (PMI: ang. *Pain management index*). Wyniki jakie uzyskano, są zaprezentowane w poniższej tabeli. W konkluzji autorzy zaznaczają, że w ostatnim tygodniu życia mężczyźni, których przyczyną zgonu był rak prostaty doświadczali większego nasilenia bólu od mężczyzn, u których wystąpiła inna przyczyna zgonu. Zostało zaznaczone, że ból w przypadku zaawansowanego raka prostaty jest często tak silny, iż wymaga podawania opioidów.

Druga włączona publikacja, *Sullivan 2007*, jest studium kohortowym prezentującym wyniki jakości życia związanej ze zdrowiem na podstawie danych zebranych z siedmiu krajów,

w tym z wielu ośrodków medycznych. Ukazane wartości zaprezentowane są w formie wyników formularza EQ-5D, jak również FACT-P, specjalnego formularza do pomiaru jakości życia u chorych z rakiem prostaty. Autorzy testują za pomocą t-testu zmiany od wartości początkowej odpowiednio w 3, 6 i 9 miesiącu badania. Populacja chorych wynosi 280 mężczyzn, zdiagnozowanych z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami¹⁶. W trakcie przeprowadzania badania zmarło 30% badanej populacji, nie dożywając 9 miesiąca badania. Wnioski autorów są jednoznaczne: chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego narażeni są na silny spadek jakości życia związanej ze zdrowiem w stosunkowo krótkim czasie. Autorzy zaznaczają, że otrzymane wyniki są oznaką dużego zapotrzebowania na właściwą opiekę paliatywną dla omawianych chorych. Zostaje również zaznaczone, że wyniki otrzymane w wyniku badania są spójne z publikacją *Sandblom 2004*, również włączoną w wyniku dokonanego przeglądu.

W przypadku publikacji *Diels 2014* celem jej autorów było skonstruowanie modelu mapowania FACT-P na EQ-5D. W swojej publikacji autorzy dysponowali danymi dla chorych z odpornym na kastrację przerzutowym rakiem prostaty, zebranymi w badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w 47 ośrodkach na terenie Unii Europejskiej. Analizowano dane zebrane łącznie od 602 chorych, w tym chorych przed chemioterapią, chorych przechodzących chemioterapię i chorych, u których została ona już zakończona. Dane dotyczące jakości życia dla tej ostatniej grupy mogły zostać wykorzystane w modelu do określenia jakości życia w stanie PFS.

Również w przypadku publikacji *Lloyd 2015* zebrane dane dotyczyły populacji 163 chorych na przerzutowego opornego na kastrację raka prostaty. Celem publikacji było przedstawienie jakości życia dla czterech stanów choroby.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

¹⁶ mHRPC (ang. metastatic hormone-refractory prostate cancer)

Tabela 49.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby		Jakość życia (wartość bazowa)	Liczba pacjentów w badaniu	
<i>Sullivan 2007</i>	EQ-5D	mHRPC		0,635	280	
	FACT-P	mHRPC		29,8		
<i>Sandblom 2004</i>	EQ-5D	Śmierć z powodu raka prostaty		0,538 (±0,077)	1 243 (62 zmarło z powodu raka prostaty)	
	EQ-5D	Rak prostaty	16-12 miesięcy przed śmiercią	0,58		
			12-8 miesięcy przed śmiercią	0,59		
			8-4 miesiące przed śmiercią	0,56		
			4-0 miesięcy przed śmiercią	0,46		
<i>Diels 2014</i>	EQ-5D	Przed chemioterapią		0,70	236	602
		W trakcie chemioterapii		0,66	223	
		Po chemioterapii		0,60	143	
<i>Lloyd 2015</i>	EQ-5D	Przed chemioterapią bez lub z łagodnymi objawami		0,830	50	163
		Przed chemioterapią z objawami (istotnymi)		0,625	50	
		W trakcie chemioterapii		0,692	17	
		Po chemioterapii		0,700	46	

Kolejną publikacją odnalezioną w wyniku przeglądu jest *Skalsta 2014* [89]. Celem publikacji było określenie algorytmu pozwalającego na przełożenie wyników kwestionariusza FACT-P na wartości EQ-5D. Autorzy uzasadniają, że w przypadku przerzutowego opornego na kastrację raka prostaty częstym pomiarem stosowanym do określenia jakości życia chorych jest właśnie kwestionariusz FACT-P. Nie jest on jednak zalecany przez NICE do oceny jakości życia chorych w modelach kosztów-użyteczności, stąd potrzeba przełożenia uzyskanych wyników na standardowy formularz EQ-5D. W badaniu brało udział 236 chorych z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, a ich jakość życia określana była na podstawie jednego z dwóch kwestionariuszy, FACT-P lub EQ-5D. W ramach publikacji zostały porównane trzy różne techniki modelowania dla czterech zestawów zmiennych. Najlepszy model został wybrany zgodnie z kryterium najlepszego dopasowania do danych i charakteryzował się najmniejszymi błędami. Zgodnie z wynikami,

najlepszym modelem był pełny model specyficzny dla grupy (estymowany dla chorych ze złym stanem zdrowia) uwzględniający indywidualne składowe kwestionariusza FACT-P.

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

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

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

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

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 50.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	914 007
2	MDV-3100 OR MDV3100 OR enzalutamide	794
3	1 AND 2	33

Data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2016

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

Tabela 51.


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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR	Liczba trafień NICE
1	enzalutamide	1	29

Data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2016

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

15.2.3. Selekcja badań

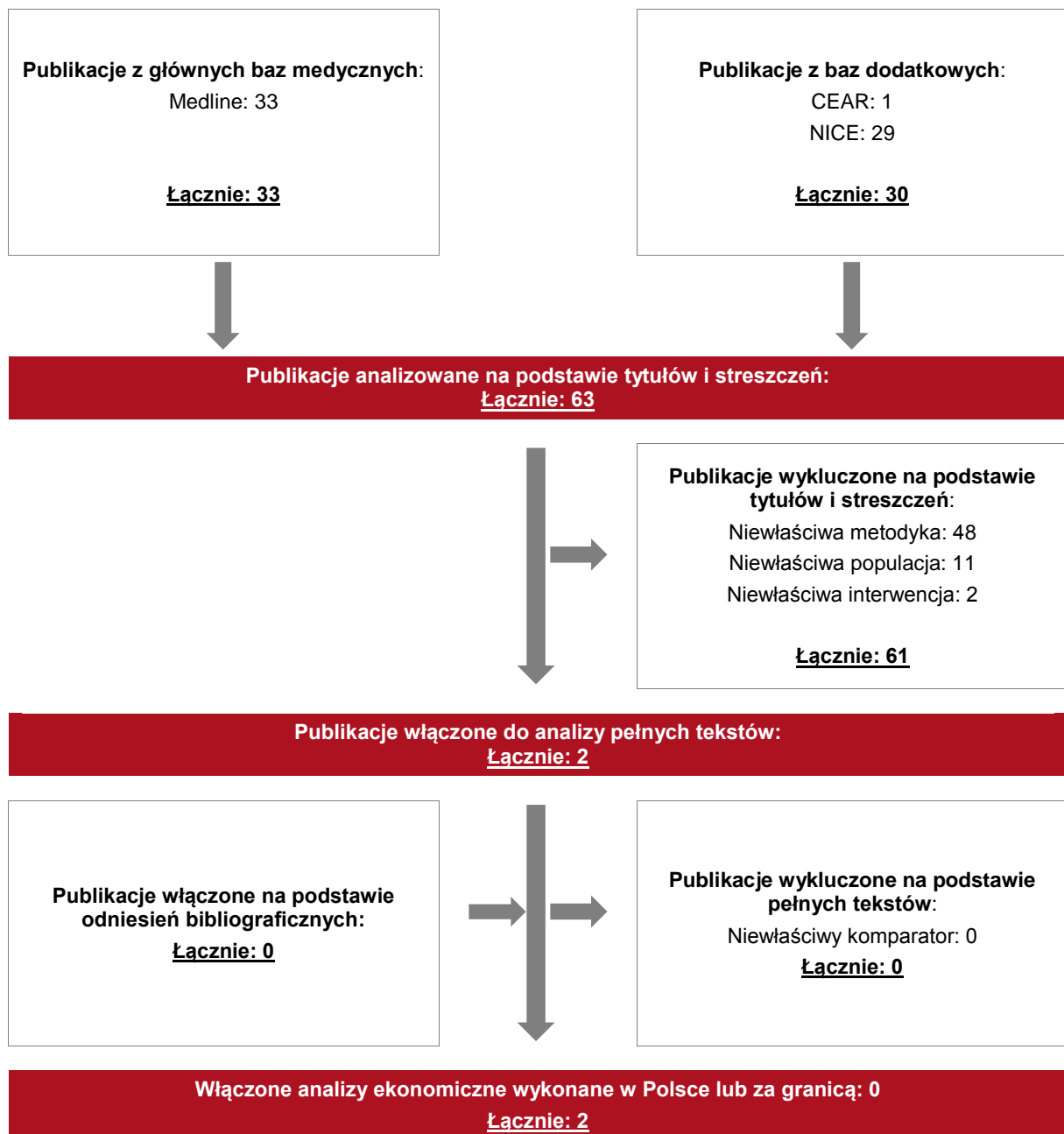
Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. 



Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.1.1. Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 8.

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



wzór diagramu PRISMA [76]

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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 63 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 33 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 1 publikację;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 29 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono dwie publikacje prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym: *Wilson 2013* [100], *TAG 2014* [70].

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w wyniku przeglądu odnaleziono 2 inne analizy ekonomiczne, które włączono do niniejszego raportu. Zostały w nich pokazane wyniki opłacalności stosowania enzalutamidu, octanu abirateronu i kabazytakselu w porównaniu z placebo we wskazaniu omawianym w analizie. Na potrzeby niniejszej analizy omówione zostaną wyłącznie wyniki uzyskane dla enzalutamidu i octanu abirateronu.

Celem publikacji *Wilson 2013* było przedstawienie efektywności kosztowej ENZ vs. placebo¹⁷ i ABI vs. placebo w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego¹⁸. Autorzy dokonują analizy na podstawie zbudowanego drzewa decyzyjnego, za dane przyjmując te pochodzące z badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*, a więc zgodnych z uwzględnionymi w niniejszej analizie. Przedziały zmienności prawdopodobieństw i użyteczności zostały obliczone na podstawie rozkładu beta w symulacji Monte Carlo. Zakres zmienności kosztowej został obliczony według tej samej symulacji jednak na podstawie rozkładu gamma. Analiza zakłada 18 miesięczny horyzont czasowy, a tak krótki okres jest według autorów powodem braku uwzględnienia dyskontowania jakichkolwiek wartości w modelu. W analizie obliczono prawdopodobieństwa wystąpienia bólu przed przystąpieniem do leczenia. Wzięto również

¹⁷ Jako placebo w badaniu uwzględniono przyjmowanie wyłącznie prednizonu.

¹⁸ Oryginalnie w artykule autorzy posługują się terminem mCRPC (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer), co zostało przetłumaczone jako oporny na kastrację rak gruczołu krokowego.

pod uwagę prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, wycenione później w ramach analizy kosztowej. Rezultatem analizy jest ukazanie efektywności kosztowej wskazanych technologii medycznych.

Celem analizy przedstawionej w *TAG 2014* było przedstawienie efektywności kosztowej ENZ vs. BSC oraz ENZ vs. ABI u dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. Wykorzystano technikę CUA oraz oszacowano parametr ICUR. Uwzględniono model Markowa zbudowany z trzech stanów: SDis, PDis oraz ZGON. Ponadto w modelu uwzględniono wpływ zdarzeń niepożądanych i zdarzeń szkieletowych na wyniki. Horyzont czasowy wynosił 10 lat, a cykl trwał 3 tygodnie. Ponadto, autorzy przyjmowali dane pochodzące z badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*, a więc zgodne z uwzględnionymi w niniejszej analizie (ENZ z ABI porównano w sposób pośredni).

W analizie przedstawionej w *TAG 2014* w celu określenia prawdopodobieństw pomiędzy stanami wyznaczono krzywe OS oraz TTD (ang. *time to treatment discontinuation* – czas do zakończenia leczenia). W analizie przedstawionej w *TAG 2014* wykorzystano model proporcjonalnego hazardu, przyjmując krzywe TTD i OS dla BSC jako referencje (dla której przy pomocy HR z odpowiednich porównań wyznaczono krzywe TTD i OS dla ENZ i ABI). W analizie podstawowej, ICER wynosił £14,795 / QALY (w porównaniu ENZ w stosunku do ABI)

Zespół ERG oceniający wspomnianą analizę, przeprowadził własne obliczenia współczynnika ICER, który wyniósł £14,488 / QALY i był nieznacznie niższy od tego uzyskanego w oryginalnej analizie przedstawionej w *TAG 2014* [70]

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki omawianych tu analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14).

15.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że lek Xtandi[®] nie powinien zostać zakwalifikowany do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [99]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania oraz tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu (wyższa skuteczność w porównaniu z ABI).

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

15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 52.

Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 0. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.3.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.2
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 11.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 9.2.
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 11.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d, porównanie ENZ względem ABI było możliwe na podstawie badań randomizowanych
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d, porównanie ENZ względem ABI było możliwe na podstawie badań randomizowanych
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d, porównanie ENZ względem ABI było możliwe na podstawie badań randomizowanych
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.3.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

15.5. Dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych

Tabela 53.

Jakość dopasowania rozkładu do danych OS Kaplana-Meiera dla chorych leczonych PLC

Rozkład	Placebo				
	LL	AIC	BIC	Średni OS	Mediana OS
Exponential	-455,130	912,259	916,248	<u>18,82</u>	13,04
Weibull	-426,500	857,001	864,978	<u>14,58</u>	12,96
Log-Normal	-425,507	855,013	862,991	<u>18,79</u>	12,65
Log-Logistic	-423,667	851,333	859,311	<u>19,80</u>	12,57
Gamma	-423,310	852,620	864,586	<u>16,17</u>	12,70

LL: log likelihood, AIC: akaike information criterion, BIC: Bayesian information criterion

Źródło: TAG 2014 [70]

Tabela 54.

Estymacja parametrów rozkładów parametrycznych OS u chorych leczonych PLC

Parameter	Exponential	Weibull	Log-Normal	Log-Logistic	Gamma
Stała (SE)	<u>2,93 (0,07)*</u>	<u>2,79 (0,04)*</u>	<u>2,54 (0,05)*</u>	<u>2,53 (0,05)*</u>	<u>2,65 (0,07)*</u>
Skala (SE)	<u>1,00 (0,00)</u>	<u>0,62 (0,04)</u>	<u>0,89 (0,04)</u>	<u>0,50 (0,03)</u>	<u>0,78 (0,07)</u>
Kształt (SE)	<u>1,00 (0,00)</u>	<u>1,00 (0,00)</u>			<u>0,42 (0,21)</u>

*Parametr osiągnął istotność statystyczną na poziomie 0,05

SE, ang. *standard error*, błąd standardowy

Źródło: TAG 2014 [70]

Tabela 55.

Jakość dopasowania rozkładu do danych TTD Kaplana-Meiera dla chorych leczonych PLC

Rozkład	LL	AIC	BIC	Średni TTD	Mediana TTD
Exponential	-527,262	1056,525	1060,514	<u>4,55</u>	3,16
Weibull	-503,312	1010,623	1018,601	<u>4,49</u>	3,71
Log-Normal	-476,236	956,472	964,450	<u>4,61</u>	3,37
Log-Logistic	-461,470	926,941	934,919	<u>4,63</u>	3,37
Gamma	-475,232	956,463	968,430	<u>4,53</u>	3,43

LL: log likelihood, AIC: akaike information criterion, BIC: Bayesian information criterion

TTD, ang. *time to discontinuation*, czas do dyskontynuacji

Źródło: TAG 2014 [70]

Tabela 56.
Estymacja parametrów rozkładów parametrycznych OS u chorych leczonych PLC

Parameter	Exponential	Weibull	Log-Normal	Log-Logistic	Gamma
Stała (SE)	<u>1,52 (0,05)*</u>	<u>1,59 (0,04)*</u>	<u>1,21 (0,04)*</u>	<u>1,22 (0,04)*</u>	<u>1,27 (0,06)*</u>
Skala (SE)	<u>1,00 (0,00)</u>	<u>0,75 0,03</u>	<u>0,79 (0,03)</u>	<u>0,42 (0,02)</u>	<u>0,78 (0,03)</u>
Kształt (SE)	<u>1,00 (0,00)</u>	<u>1,00 (0,00)</u>			<u>0,15 (0,10)</u>

*Parametr osiągnął istotność statystyczną na poziomie 0,05
SE, ang. standard error, błąd standardowy
Źródło: TAG 2014 [70]

15.6. Testowanie proporcjonalności hazardu OS i PFS dla ENZ i ABI

Założenie o proporcjonalności hazardu (PH) zostało sprawdzone za pomocą trzech formalnych testów statystycznych i dwóch metod graficznych przedstawionych w poniższej tabeli i opisanych w dalszej części rozdziału.

Tabela 57.
Podsumowanie metod sprawdzających poprawność założenia PH

Testy statystyczne	Założenie PH prawdziwe gdy:
Model Coxa [25]	P-value>0,05
Metoda reszt Schoenfeld'a [88, 50]	P-value>0,05
Metoda skumulowanych reszt martyngałowych lub Metoda "Score process [59]	P-value>0,05
Wykresy Log-skumulowanych hazardów	Krzywe są równoległe
Graf symulacyjny dla reszt martyngałowych	Zaobserwowane wartości należą do przedziału symulacji

Źródło: TAG 2014, dane od Zamawiającego [70, 26]

Metoda Time-dependent effects (Cox 1972)

W publikacji zaproponowano ocenę odchylenia od wartości PH wprowadzając zmienną zależną od czasu, tj. dodanie terminu interakcji zawierającego czas do modelu z testem jego istotności statystycznej [25]. Zmienna zależna od czasu jest zbudowana przez produkt interakcji pomiędzy predyktorem. X(ciągłe lub kategoryzowane) i funkcją czasu t (f(t) = t, t², log(t), ...). Testowanie dla nieproporcjonalności hazardów jest ekwiwalentne do testowania czy interakcja jest różna od zera.

Metoda Test of Harrel and Lee (1986) – Metoda reszt Schoenfeld’a

Metoda polega na testowaniu korelacji między cząstkowymi resztami i zakresem czasu przeżycia. Dla każdego predyktora w modelu, reszty Schoenfeld’a są definiowane dla każdego przedmiotu, dla którego wystąpiło zdarzenie. Idea jest taka, że w przypadku gdy założenie PH jest spełnione dla konkretnej zmiennej, to reszty Schoenfeld’a dla tej zmiennej nie będą skorelowane z czasem przeżycia. Modelowanie wygląda następująco:

Krok 1: PH model Cox’a zostaje uruchomiony w celu uzyskania wartości reszt Schoenfeld’a dla każdego czynnika prognostycznego

Krok 2: Zostaje stworzona zmienna, która określa kolejność wystąpienia porażek. Podmiot, dla którego pierwszego wystąpi zdarzenie otrzymuje wartość 1, drugi 2 itd.

Krok 3: Następuje testowanie korelacji pomiędzy zmiennymi określonymi w kroku 1 i 2. Testowana jest hipoteza o braku korelacji między resztami Schoenfeld’a a stopniowanym czasem do porażki.

Metoda reszt martyngałowych lub skumulowanych

Skumulowana suma reszt Schoenfeld’a lub ekwiwalentny proces obserwowania wartości mogą być zastosowane do oceny założenia PH. Graficznie, obserwowane wyniki są nanoszone na wykres jako zmienna czasu dla każdej zmiennej w modelu razem z wynikami symulacji przy założeniu, że model Coxa jest prawdziwy, czyli zakładając proporcjonalny hazard. Każde odchylenie wartości obserwowanej od wartości symulowanej jest dowodem świadczącym przeciwko proporcjonalności. Wykresy mogą być później użyte w celu oceny istnienia niedokładności dopasowania. W szczególności, obserwowane wartości znacznie przewyższające wartości symulowane mogą świadczyć o efekcie wyższym niż średni i odwrotnie. Poprawność dopasowania testu (test supremum) również dopełnia całą procedurę.

Metoda $\ln[-\ln(\text{Survival})]$ vs. time plot

Graf $\ln[-\ln(\text{Survival})]$ vs. czas dla różnych kategorii kowariancji (w przypadku omawianego modelu: leczenia) może ukazać odchylenia od założenia PH. W przypadku obserwowania krzywych Kaplana-Meiera dla każdego rodzaju leczenia, powinno się zaobserwować ich równoległość. Jest to transformacja krzywych, gdzie proporcjonalność hazardu jest łatwa do określenia. Założenie jest takie, że różnica między dwiema krzywymi jest stała w każdym

momencie czasu, co oznacza, że jest od niego niezależna. Niech X_1 będzie specyfikacją dla wartości 1 a X_2 dla wartości 2. W takim razie dystans między dwiema krzywymi zawiera różnice między wartościami prognostycznymi i jest niezależny od czasu, zgodnie ze wzorem:

$$-\ln(-\ln S(t, X_1)) = -\ln(-\ln S(t, X_2)) + \sum_{i=1}^p \beta_i (X_{2i} - X_{1i})$$

Dla trzech zastosowanych testów otrzymano następujące wyniki:

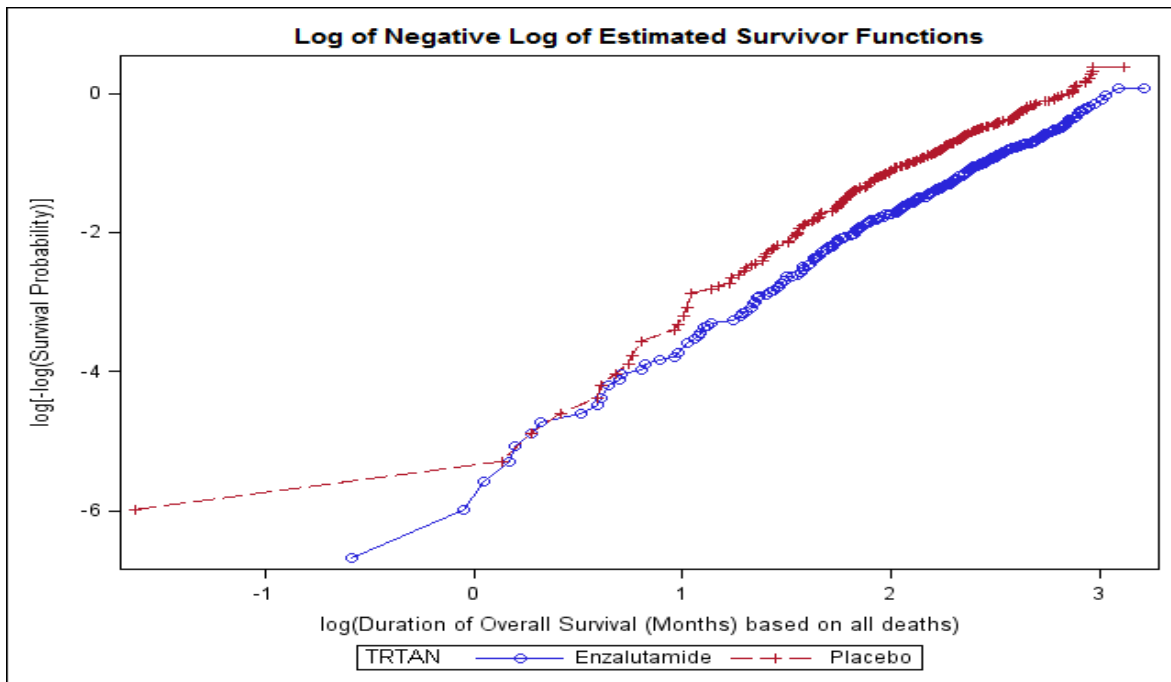
Tabela 58.
Wyniki sprawdzania założenia o proporcjonalności hazardu

Technologia medyczna	Wynik	Efekt zależności od czasu	Reszty Schoenfeld'a	Reszty martynałowe
Enzalutamid	OS	0,4715	0,3401	0,4180
	mPFS	0,0076	0,0080	<0,0001
	TTD	0,3415	0,1422	0,0110
Abirateron	OS	0,0407	0,0109	0,0070
	TTD	Założenie PH spełnione na podstawie obserwacji		

Źródło: TAG 2014, dane od Zamawiającego [70, 26]

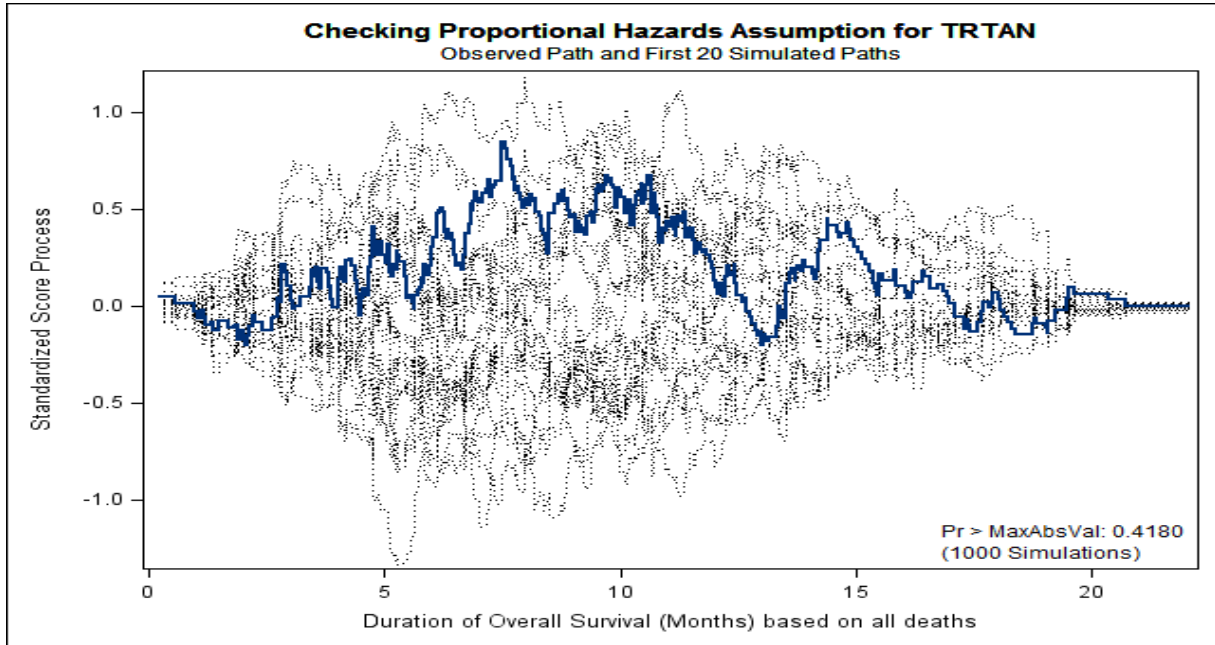
Wnioskiem jest fakt, że założenie o PH jest spełnione dla parametru przeżycia całkowitego (OS) z badania AFFIRM. Aczkolwiek, dla parametru mPFS z badania AFFIRM i dla parametru przeżycia całkowitego z badania COU-AA-301, założenie o PH nie jest spełnione. W przypadku ABI dla parametru TTD poprawność założenia PH została sprawdzona wyłącznie wizualnie, z powodu ograniczonej dostępności danych. Na podstawie obserwacji stwierdzono, że założenie jest prawdziwe. Poniżej wskazano grafy potwierdzające powyższe wnioski.

Rysunek 9.
Log-skumulowane hazardy dla przeżycia całkowitego (OS) w badaniu AFFIRM



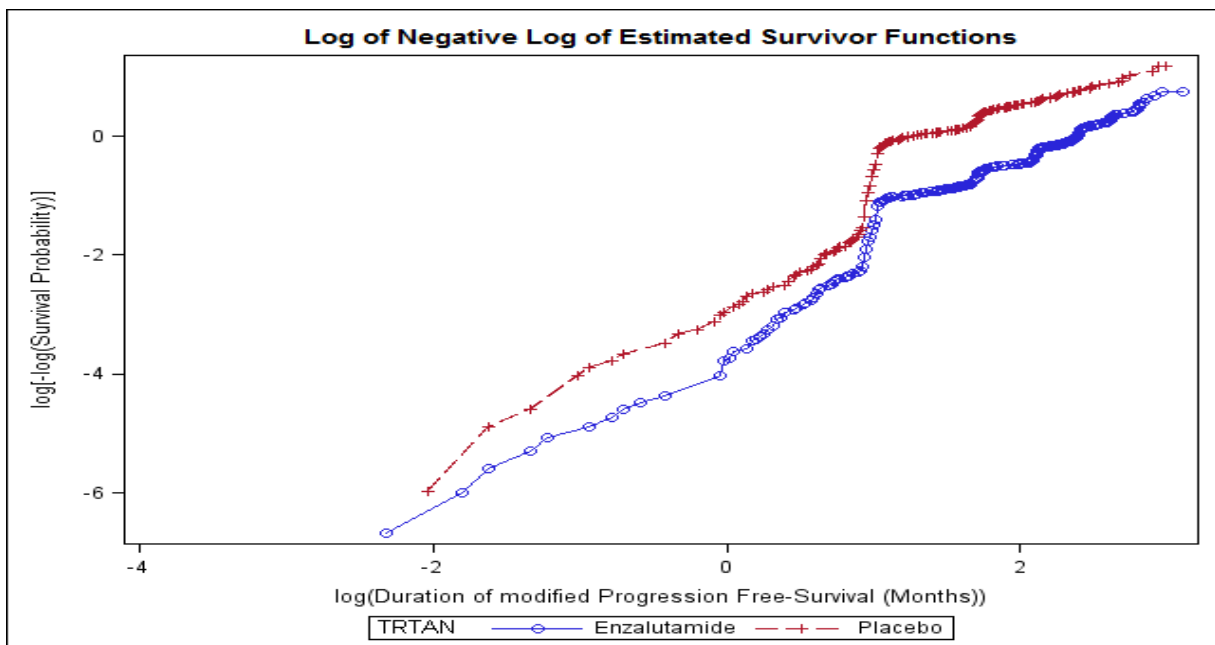
Źródło: TAG 2014, dane od Zamawiającego [70, 26]

Rysunek 10.
Wartości otrzymane na podstawie reszt martyngałowych dla przeżycia całkowitego (OS) w badaniu *AFFIRM*



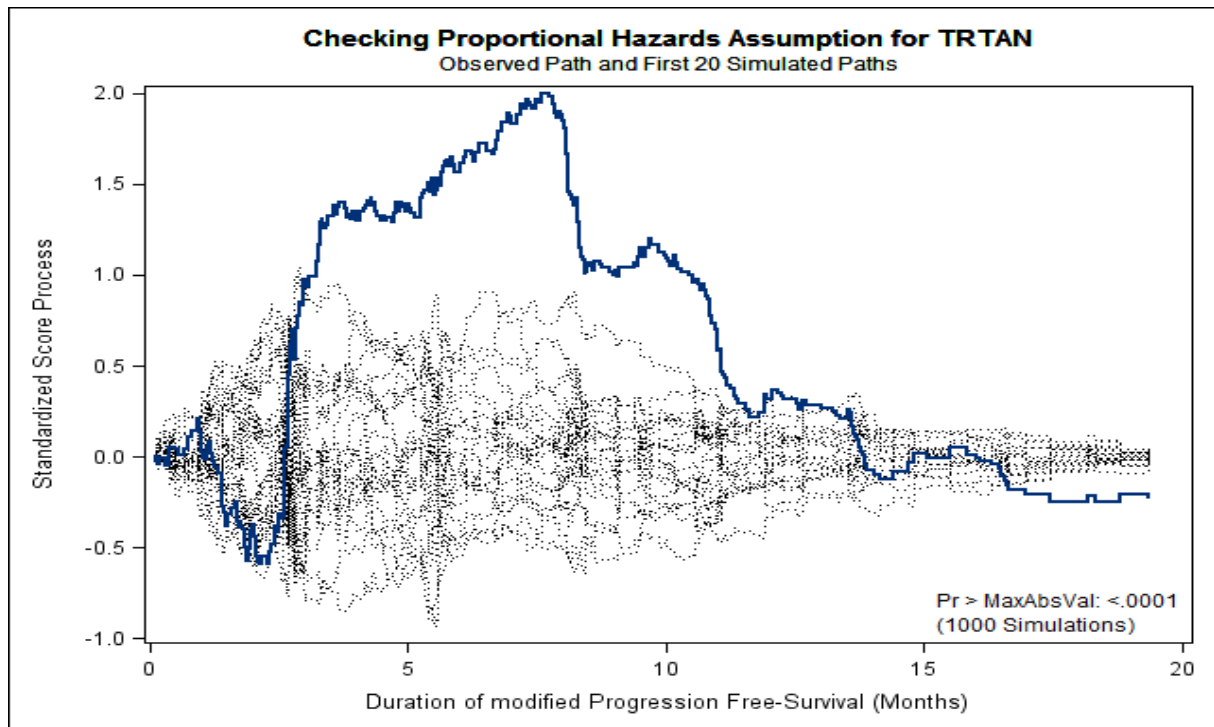
Źródło: TAG 2014, dane od Zamawiającego [70, 26]

Rysunek 11.
Log-skumulowane hazardy dla mPFS z badania *AFFIRM*



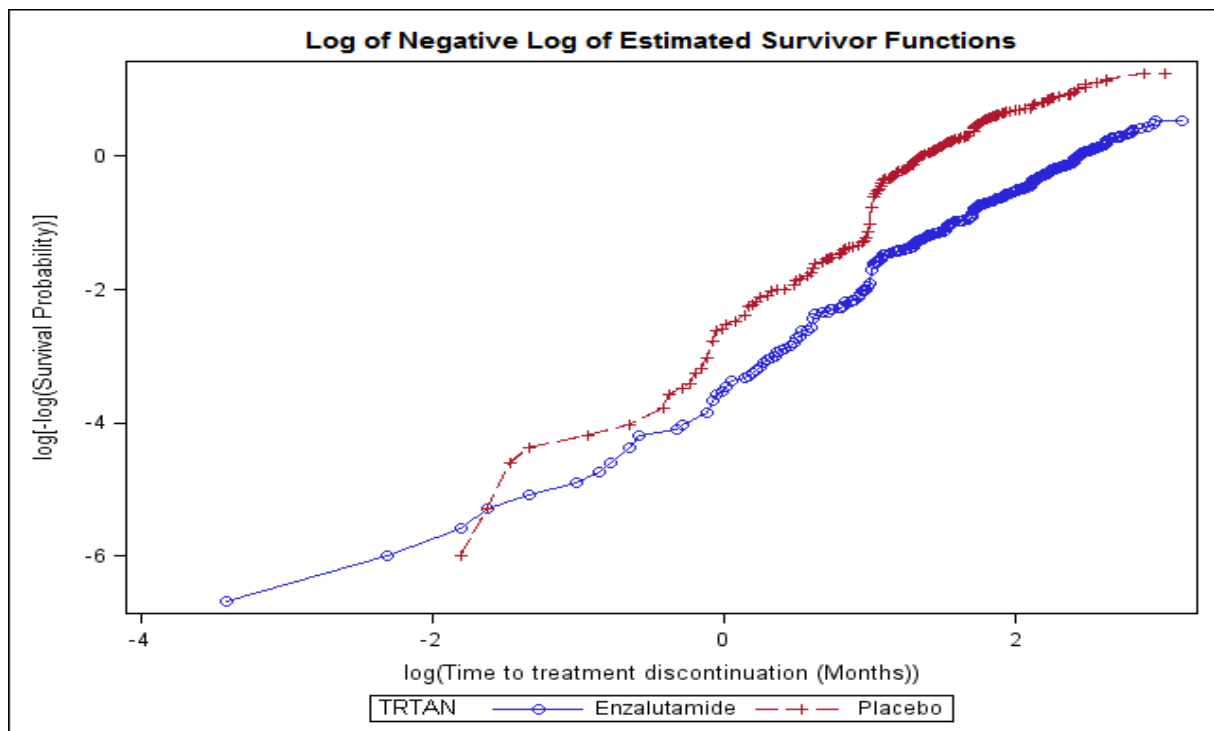
Źródło: TAG 2014, dane od Zamawiającego [70, 26]

Rysunek 12.
Wartości otrzymane na podstawie reszt martyngałowych dla mPFS z badania AFFIRM



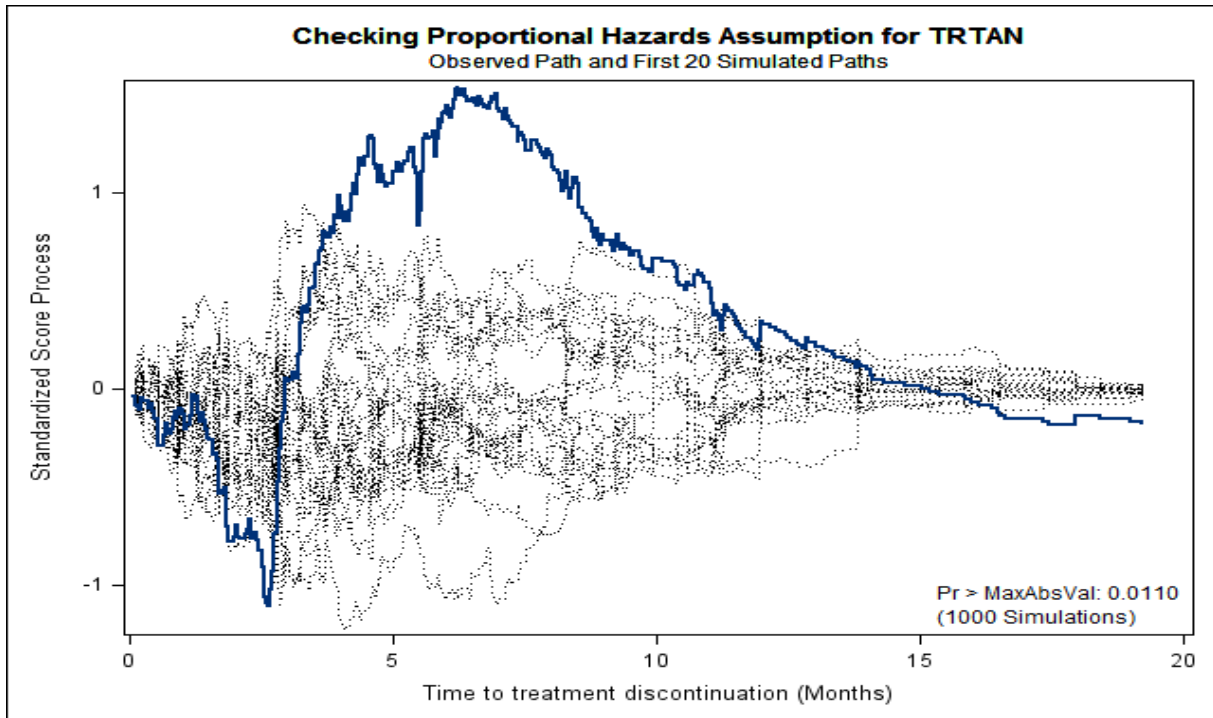
Źródło: TAG 2014, dane od Zamawiającego [70, 26]

Rysunek 13.
Log-skumulowane hazardy dla TTD z badania AFFIRM



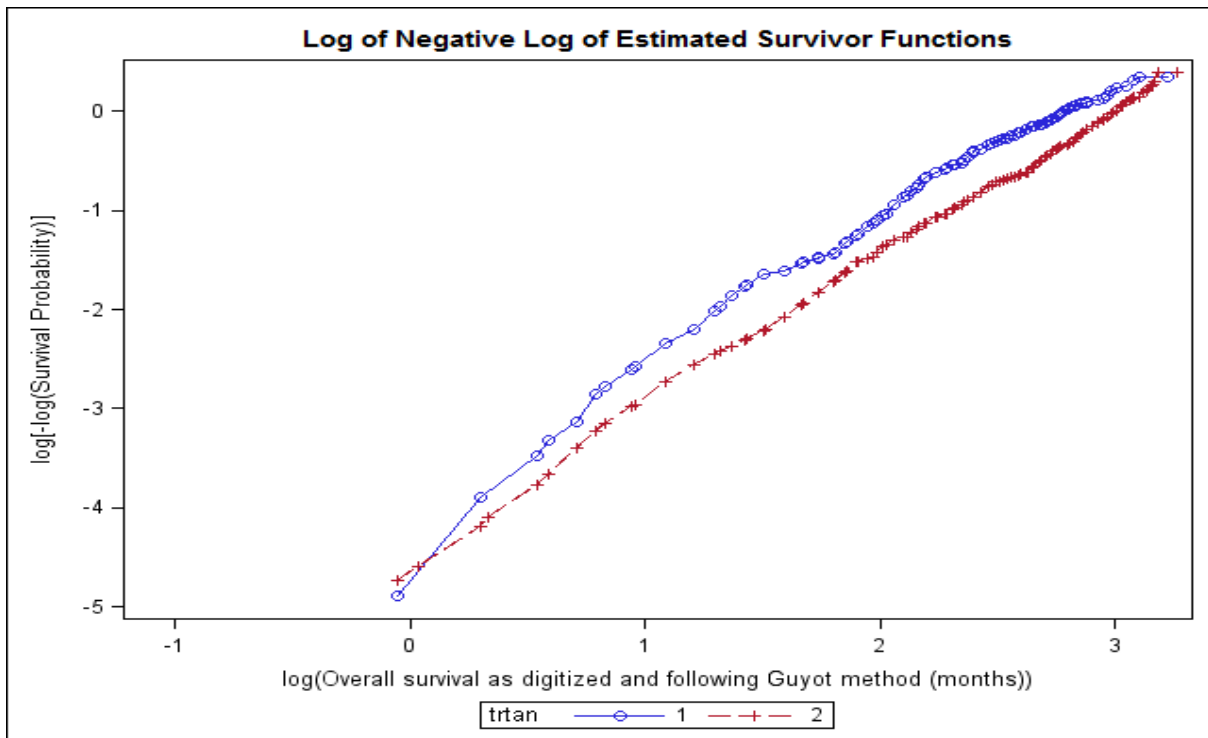
Źródło: TAG 2014, dane od Zamawiającego [70, 26]

Rysunek 14.
Wartości otrzymane na podstawie reszt martyngałowych dla TTD z badania AFFIRM



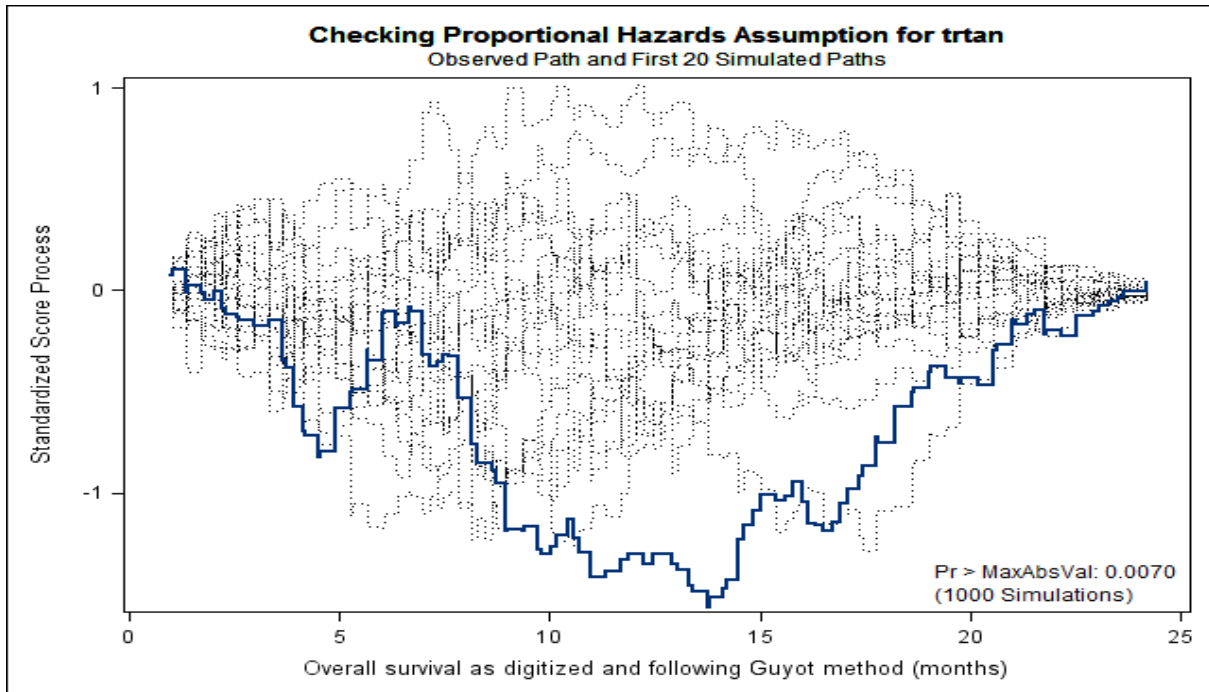
Źródło: TAG 2014, dane od Zamawiającego [70, 26]

Rysunek 15.
Log-skumulowane hazardy dla przeżycia całkowitego(OS) z badania COU-AA-301



Źródło: TAG 2014, dane od Zamawiającego [70, 26]

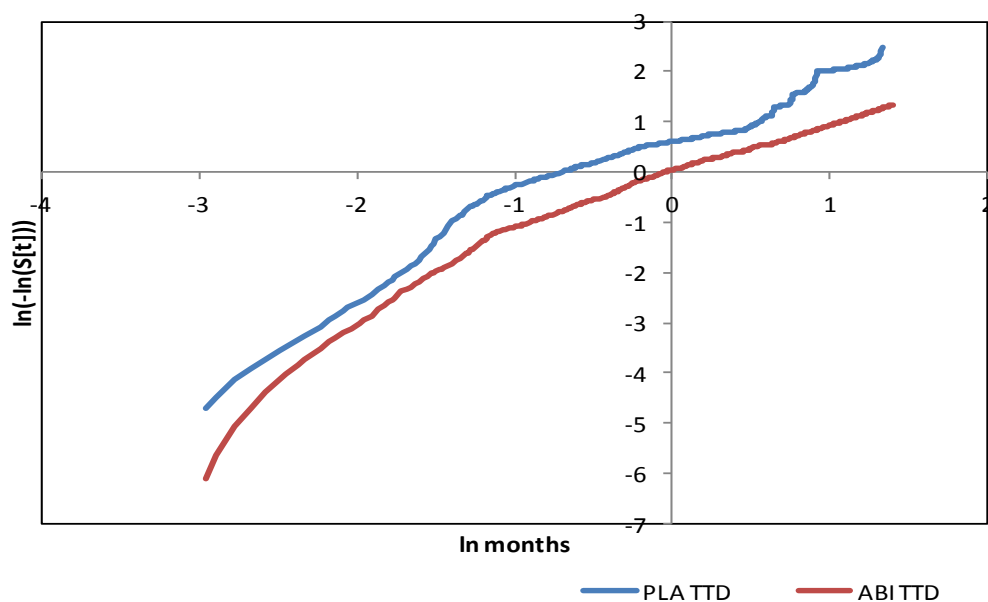
Rysunek 16.
Wartości otrzymane na podstawie reszt martyngałowych dla przeżycia całkowitego(OS) z badania COU-AA-301



Źródło: TAG 2014, dane od Zamawiającego [70, 26]

Rysunek 17.
Ujemny logarytm przeżycia dla TTD dla Abirateronu w populacji z jedną poprzedzającą chemioterapią

Abiraterone TTD in One Prior Chemo population



Źródło: TAG 2014, dane od Zamawiającego [70, 26]

15.7. Zależny od czasu hazard w przypadku OS dla ABI

Metody

W przypadku rozważania jednego komparatora w Analizie ekonomicznej i dostępnych danych jednostkowych dla chorych, stały HR może być rozważany w przypadku spójnych poziomów HR, lub mogą być użyte indywidualne krzywe przeżycia.

W przypadku więcej niż jednego komparatora w analizie ekonomicznej i braku danych jednostkowych, należy rozważyć albo sugerowany HR (z założeniem proporcjonalności) lub następujące metody (kiedy założenie o proporcjonalności nie jest spełnione):

- ⊕ dopasowanie rozszerzonego modelu Cox'a ze zmiennymi zależnymi od czasu: metoda ta zapewnia uzyskanie HR jako funkcji czasu, toteż dla różnych okresów czasu możliwe jest oszacowanie specyficznych wartości HR;
- ⊕ dopasowanie modelu Coxa typu „piecwise”: w przypadku, gdy krzywa OS w badaniu COU-AA-301, zaobserwowano, że hazardy są proporcjonalne do 20 miesiąca a następnie się przecinają. Dlatego też, model PH Coxa może być dopasowany do 20 miesiąca a następnie należy użyć innego modelu. Alternatywnie, przy założeniu konserwatywnym, HR na poziomie 1 może zostać założony dla wartości czasu powyżej 20 miesiąca (co oznacza, że HR jest taki sam dla obydwu terapii po 20 miesiącu).

HR jako funkcja czasu

Zgodnie z rekomendacjami wynikającymi z modelu Coxa, zmienne zależne od czasu zostały wprowadzone do modelu. Jest to arbitralna selekcja funkcji czasu, jednak pomaga w sprawdzeniu założenia o PH. Jeżeli zmienna jest istotna statystycznie, wartość HR nie jest stała w czasie, jak zakłada model PH. Żadne zmienne poza aktywną terapią nie zostały włączone do modelu. Do modelu została wprowadzona interakcja funkcji leczenia z funkcjami czasu (wszystkie były istotne) wskazanymi poniżej.

Tabela 59.
Funkcja HR w zależności od sposobu implementacji czasu

Funkcja czasu	Współczynnik	Estymacja	Funkcja czasu dla HR
Liniowa funkcja czasu	Leczenie	-0.65128	exp(-0.65128+0.03923*Time)
	Leczenie*czas	0.03923	
Liniowa funkcja logarytmu czasu	Leczenie	-0.7173	exp(-0.7173+0.21719*Ln[Time])
	Leczenie*Ln(czas)	0.21719	
Liniowa funkcja pierwiastka kwadratowego czasu	Leczenie	-0.87736	exp(-0.87736+0.20429*sqrt[Time])
	Leczenie*sqrt(czas)	0.20429	

Źródło: TAG 2014, dane od Zamawiającego [70, 26]

Model typu „piecewise”

Zgodnie z rekomendacjami NICE w modelu został dopasowany proporcjonalny hazard modelu dla różnych segmentów zgodnie z obserwacjami danych. W poniższej tabeli zaprezentowano otrzymane wyniki.

Tabela 60.
Oszacowania HR dla modelu „piecewise” w zależności od miejsca odcięcia

Model (miesiąc odcięcia)	Interwał czasu	Estymacja	Pr > ChiSq	Hazard Ratio (HR)	95% Niższy przedział ufności dla HR	95% wyższy przedział ufności HR
20 miesięcy	≤20 miesięcy	-0,30364	0,0001	0,738	0,633	0,86
	>20 miesięcy	0,51632	0,1898	1,676	0,775	3,626
19 miesięcy	≤19 miesięcy	-0,30845	0,0001	0,735	0,629	0,858
	>19 miesięcy	0,23411	0,4154	1,264	0,719	2,22
21 miesięcy	≤21 miesięcy	-0,28031	0,0003	0,756	0,649	0,879
	>21 miesięcy	0,2983	0,5578	1,348	0,497	3,654
6 and 18 miesięcy	≤6 miesięcy	-0,36582	0,0123	0,694	0,521	0,924
	6<czas≤18 miesięcy	-0,31782	0,0009	0,728	0,603	0,878
	>18 miesięcy	0,3631	0,1739	1,438	0,852	2,427

Źródło: TAG 2014, dane od Zamawiającego [70, 26]

Można zaobserwować, że wartości HR dla wyższych segmentów czasu nie różnią się statystycznie od 1 we wszystkich przypadkach, toteż założenie, że HR=1 wydaje się mieć uzasadnienie. Dodatkowo, proporcjonalność hazardu w testach statystycznych była

sprawdzana dla każdego segmentu w celu walidacji modelu. Proporcjonalność została spełniona we wszystkich przypadkach, co obrazuje poniższa tabela.

Tabela 61.
Weryfikacja proporcjonalności dla każdego segmentu czasu w modelu „piecwise”

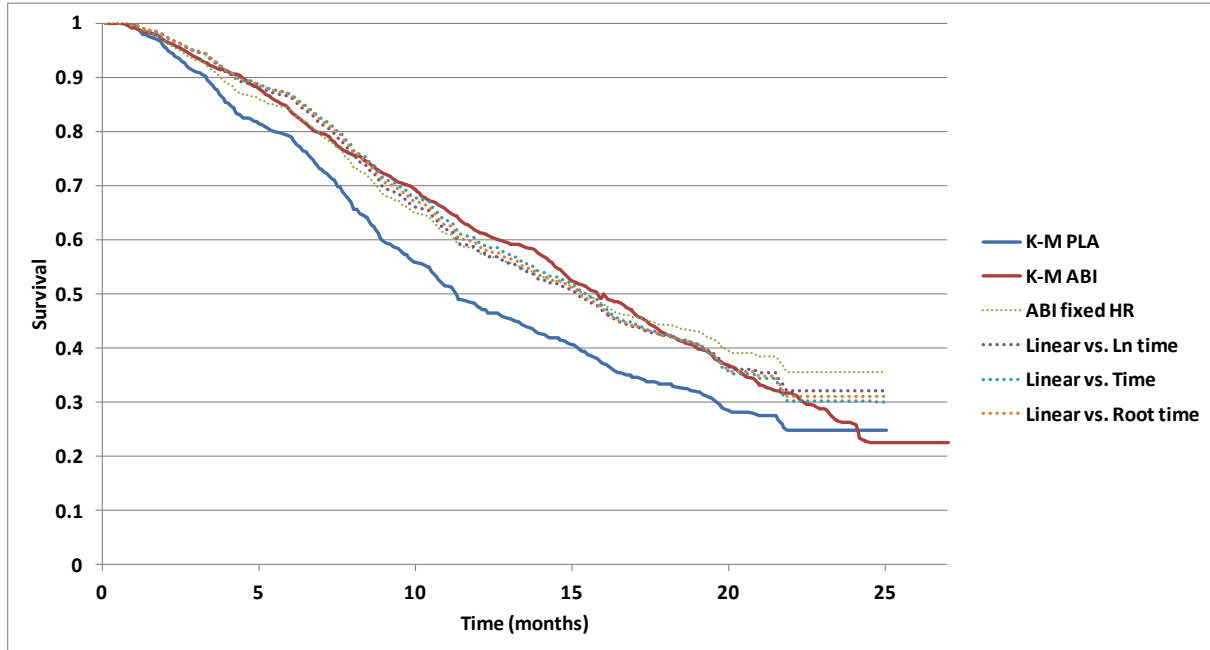
Interwał czasu	Metoda reszt Schoenfeld'a	Metoda reszt martyngałowych	Efekt zależności od czasu
≤20 months	0,1142	0,121	0,2424
>20 months	0,4232	0,292	0,3407
≤19 months	0,3363	0,425	0,5243
>19 months	0,2210	0,193	0,1909
≤21 months	0,1192	0,115	0,2374
>21 months	0,0674	0,039	0,1042
≤6 months	0,5104	0,306	0,2250
6<Time≤18 months	0,4385	0,621	0,5160
>18 months	0,8686	0,501	0,7038

Źródło: TAG 2014, dane od Zamawiającego [70, 26]

Ocena dopasowania modelu

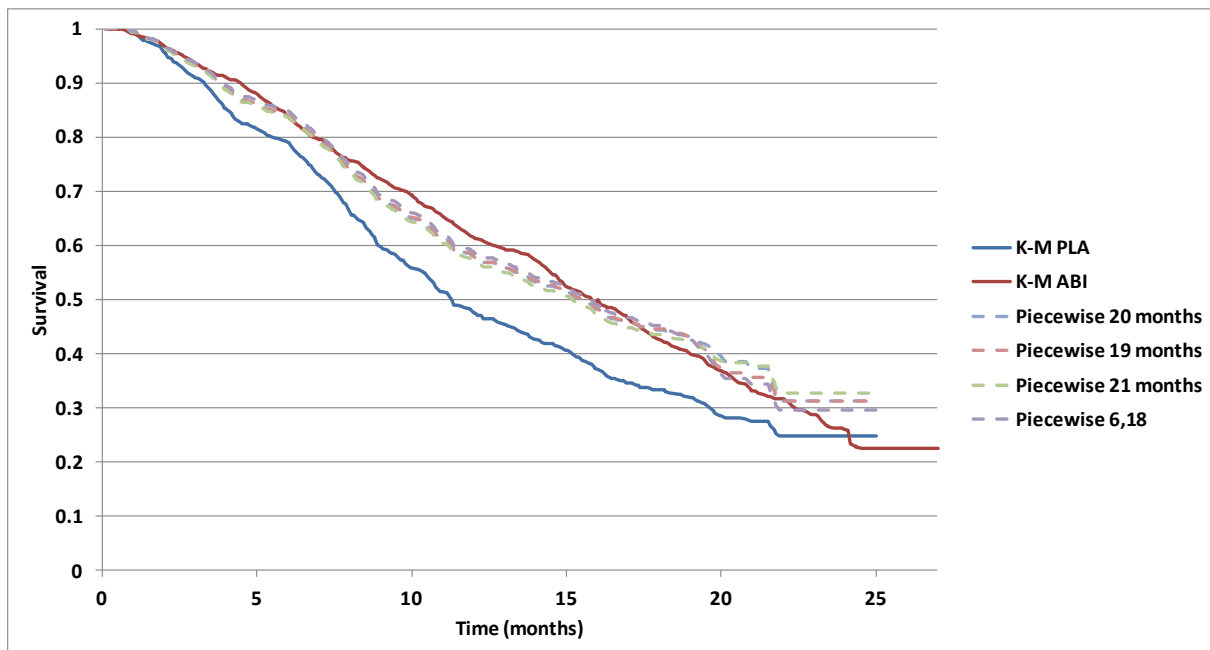
Poniżej zaprezentowano wykresy dla czasu przeżycia całkowitego ABI, mające pomóc ocenie dopasowania modelu. Z poniższych wykresów można wnioskować, że modele mogą być uznane za dobrze dopasowane.

Rysunek 18.
OS vs. Czas dla przetworzonych cyfrowo krzywych Placebo i Abirateronu (linie ciągłe) wraz z przewidywanymi krzywymi OS dla zmiennych zależnych od czasu



Źródło: TAG 2014, dane od Zamawiającego [70, 26]

Rysunek 19.
OS vs. Czas dla przetworzonych cyfrowo krzywych Placebo i Abirateronu (linie ciągłe) wraz z przewidywanymi krzywymi OS dla modelu „piecwise”



Źródło: TAG 2014, dane od Zamawiającego [70, 26]

Podsumowanie

Zastosowano różne modele w celu otrzymania wartości HR potrzebnych do modelowania ekonomicznego. Z obserwacji wynika, że poprawnym jest założenie proporcjonalności hazardu w przypadku najgorzej dopasowanych danych. Wszystkie inne modele były dobrze dopasowane, zgodnie z wizualną weryfikacją. Niestety autorzy nie dysponują metodą analityczną, która mogłaby pozwolić na wybranie najlepszego, zależnego od czasu modelu HR. Jednakże, patrząc na dane z ostatnich 5 miesięcy, można stwierdzić, że model zakładający HR jako funkcję czasu (liniowa funkcja czasu) zdaje się być modelem najlepiej oddającym analizowane dane. Z tego powodu ten model został użyty w analizie kosztów-żyteczności.

15.8. Wyniki badania ankietowego

Do zakwalifikowania poszczególnych świadczeń czy leków w ramach terapii BSC posłużono się odpowiedziami ekspertów klinicznych ukazanych w poniższej tabeli.

Tabela 62.
Odpowiedzi ekspertów klinicznych brane pod uwagę w wycenie BSC

Parametr	Ankieta 1	Ankieta 2	Ankieta 3	Założenie w analizie
Leki / świadczenia wchodzące w skład aktualnej praktyki klinicznej terapii BSC	Kwas Zoledronowy	Kwas Zoledronowy	Kwas Zoledronowy	Wzięto pod uwagę w analizie zgodnie z przyjętym założeniem, że wskazane świadczenie/lek wskazało co najmniej 2 ekspertów
	-	Teleradioterapia paliatywna	Teleradioterapia paliatywna	
	Opioidy	Farmakoterapia przeciwbólowa	Farmakoterapia przeciwbólowa	
	-	Paliatywna terapia izotopowa stront i samar	Paliatywna terapia izotopowa stront i samar	
	Encorton (prednizon)	-	-	Nie wzięto pod uwagę w analizie
	Octan megestrolu	-	-	
Inne	Nutridrink	-	-	Nie wzięto pod uwagę w analizie
	-	Inne bisfosfoniary	Paliatywne zabiegi urologiczne/neuro chirurgiczne	

Tabela 63.

Uwzględnione w analizie badania wykonywane w ramach monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach terapii BSC

Ankieta 1	Ankieta 2	Ankieta 3	Założenie w analizie
PSA (80%, 6 rocznie); testosteron (30%, 3 rocznie); morfologia (80%, 1-2 rocznie); podstawowa biochemia (50%, 1-2 rocznie), badanie obrazowe (20%, 4 rocznie)	Morfologia, biochemia, PSA (100%, 6 rocznie); USG jamy brzusznej (30%, 2 rocznie); RTG kości (30%, 2 rocznie); PET-CT (10%, 2 rocznie)	ALAT, ASPAT, bilirubina (20%, 4 rocznie); Kreatynina (60%, 6 rocznie); PSA (100%, 4 rocznie); Wapń (60%, 6 rocznie); testosteron (30%, 3 rocznie)	Wybrano świadczenia, które wskazane zostały przez co najmniej 2 ekspertów: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ morfologia krwi; ⊗ biochemia krwi; ⊗ PSA; ⊗ testosteron; Świadczenia te znajdują się na liście podstawowej W1, zatem przyjęto, że wykonywane będą w ramach świadczenia specjalistycznego 2-go typu. Ze względu na duży zakres i rozbieżności, przyjęto, iż 100% chorych korzystać będzie z tego świadczenia 6 razy w roku. Należy zauważyć, że nie jest to ograniczeniem, gdyż większość pozostałych świadczeń znajduje się na liście podstawowej W1 lub W2, zatem mogą one również zostać wykonane w ramach świadczenia specjalistycznego 2-go typu.
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny) 20%, 2 rocznie	Scyntygrafia całego ciała (układ kostny) 70%, 2 rocznie	Scyntygrafia całego ciała (układ kostny) 60%, 1-2 rocznie	65% (jako średnia z ankiety 2 i 3), 2 rocznie
-	Tomografia komputerowa, 25%, 2 rocznie	Tomografia komputerowa, 20%, 1-2 rocznie	22,5% (jako średnia z ankiety 2 i 3), 2 rocznie

Tabela 64.

Odsetki pacjentów przyjmujących leki / świadczenia w ramach terapii BSC na podstawie opinii ekspertów

Lek / świadczenie w ramach terapii BSC	Ankieta 1	Ankieta 2	Ankieta 3	Założenie w analizie
Kwas Zoledronowy	25%	30%	20%	25% (jako średnia)
Opioidy*	20%	90%	90%	90% (na podstawie ankiety 2 i 3)
Teleradioterapia paliatywna	-	30%	30%	30% (na podstawie ankiety 2 i 3)
Paliatywna terapia izotopowa stront i samar	-	60%	60%	60% (na podstawie ankiety 2 i 3)

*zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 7.2, przyjęto, że w ramach farmakoterapii przeciwbólowej choroby otrzymywać będą opioidy

Tabela 65.

Odsetki pacjentów przyjmujących leki / świadczenia w ramach terapii BSC równocześnie z ENZ lub ABI na podstawie opinii ekspertów

Lek / świadczenie w ramach terapii BSC	Ankieta 1	Ankieta 2	Ankieta 3	Założenie w analizie
Jeżeli enzalutamid byłby terapią refundowaną z budżetu płatnika publicznego, to czy u chorych w analizowanym wskazaniu konieczne byłoby dodatkowe stosowanie BSC?	tak	tak	„częściowo tak ale w mniejszym zakresie i krótszym czasie”	tak
Kwas Zoledronowy	bez zmian***	bez zmian***	0,20	Na podstawie odsetka chorych stosujących opioidy, teleradioterapię paliatywną oraz terapię izotopową przyjęto, iż w przypadku równoczesnego stosowania ENZ**, odsetek chorych stosujących terapię BSC stanowi 50% odsetka chorych stosujących jedynie terapię BSC. Odsetek ten testowano również w analizie wrażliwości
Opioidy*			0,45	
Teleradioterapia paliatywna			0,15	
Paliatywna terapia izotopowa stront i samar			0,30	

*zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 7.2, przyjęto, że w ramach farmakoterapii przeciwbólowej chorzy otrzymywać będą opioidy

**założenie to dotyczy również dla ABI

***bez zmian względem zakresu stosowania BSC w przypadku braku stosowania ENZ

16. Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie kluczowych wyników skuteczności terapii ENZ i terapii ABI	19
Tabela 2. Podsumowanie kluczowych wyników porównania skuteczności terapii ENZ z ABI	19
Tabela 3. Podsumowanie kluczowych wyników porównania skuteczności terapii ENZ z BSC oraz ABI z BSC	21
Tabela 4. Współczynnik występowania SRE	28
Tabela 5. Obniżki QoL związane z poszczególnymi SRE	29
Tabela 6. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionego badania oceniającego jakość życia chorych	30
Tabela 7. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	33
Tabela 8. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	34
Tabela 9. [REDACTED]	35
Tabela 10. [REDACTED]	35
Tabela 11. Charakterystyka kosztowa Zytiga® (PLN).....	36
Tabela 12. Koszt leku Zytiga® określony na podstawie Komunikatów NFZ, w kolejnych okresach liczonych od początku roku 2014 i 2015 (PLN).....	36
Tabela 13. Jednorazowy koszt podania i przepisania leków dożylnych	37
Tabela 14. Odsetek chorych stosujących poszczególne leki, bądź świadczenia w ramach leczenia wspomagającego.....	38
Tabela 15. Liczba DDD poszczególnych opioidów	40
Tabela 16. Dawkowanie leków w ramach terapii BSC, uwzględnione w analizie	40
Tabela 17. Udziały poszczególnych opioidów i wyznaczony na ich podstawie koszt (PLN) ..	42




Tabela 18. Koszt leków stosowanych w ramach terapii BSC, brany pod uwagę w analizie (PLN).....	42
Tabela 19. Koszt świadczeń realizowanych w ramach terapii leczenia wspomagającego	43
Tabela 20. Liczba teleradioterapii paliatywnych i terapii izotopowych	44
Tabela 21. Odsetek chorych stosujących poszczególne leki, bądź świadczenia w ramach BSC.....	45
Tabela 22. Całkowity koszt leczenia BSC w cyklu (PLN)	46
Tabela 23. Koszt diagnostyki w <i>Programie lekowym leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego</i>	47
Tabela 24. Koszt jednego świadczenia specjalistycznego 2-go typu	48
Tabela 25. Koszt jednego świadczenia scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	49
Tabela 26. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia chorego w ramach terapii BSC.....	49
Tabela 27. Odsetek chorych stosujących poszczególne leki, bądź świadczenia w ramach BSC po wystąpieniu progresji choroby	49
Tabela 28. Całkowity koszt terapii BSC po wystąpieniu progresji choroby w poszczególnych kategoriach kosztowych	50
Tabela 29. Pięcio- i dziesięcioletnie przeżycie chorych w modelu ze względu na wybrany rozkład.....	55
Tabela 30. Zestawienie TTD oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi.....	56
Tabela 31. Wartości parametrów dla linowej funkcji czasu w modelu HR dla krzywej OS (ABI).....	58
Tabela 32. Krzywe przeżycia wykorzystane dla poszczególnych technologii medycznych ...	60
Tabela 33. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	61

Tabela 34. [REDACTED] [REDACTED]	64
Tabela 35. Oszacowanie kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych terapii bez uwzględnienia RSS	64
Tabela 36. [REDACTED]	65
Tabela 37. Wyniki analizy kosztów-użyteczności bez uwzględnienia RSS.....	65
Tabela 38. [REDACTED] [REDACTED]	66
Tabela 39. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ENZ z ABI w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	67
Tabela 40. [REDACTED] [REDACTED]	67
Tabela 41. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ENZ z ABI w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS	68
Tabela 42. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	70
Tabela 43. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	73
Tabela 44. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	76
Tabela 45. [REDACTED]	80
Tabela 46. Wyniki analizy efektywności kosztowej na podstawie publikacji <i>Wilson 2013*</i>	85
Tabela 47. Wyniki analizy efektywności kosztowej na podstawie publikacji <i>TAG 2014</i>	86

Tabela 48. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	89
Tabela 49. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	93
Tabela 50. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	95
Tabela 51. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	95
Tabela 52. Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	100
Tabela 53. Jakość dopasowania rozkładu do danych OS Kaplana-Meiera dla chorych leczonych PLC	103
Tabela 54. Estymacja parametrów rozkładów parametrycznych OS u chorych leczonych PLC	103
Tabela 55. Jakość dopasowania rozkładu do danych TTD Kaplana-Meiera dla chorych leczonych PLC	103
Tabela 56. Estymacja parametrów rozkładów parametrycznych OS u chorych leczonych PLC	104
Tabela 57. Podsumowanie metod sprawdzających poprawność założenia PH.....	104
Tabela 58. Wyniki sprawdzania założenia o proporcjonalności hazardu	106
Tabela 59. Funkcje HR w zależności od sposobu implementacji czasu.....	113
Tabela 60. Oszacowania HR dla modelu „piecewise” w zależności od miejsca odcięcia	113

Tabela 61. Weryfikacja proporcjonalności dla każdego segmentu czasu w modelu „piecewise”	114
Tabela 62. Odpowiedzi ekspertów klinicznych brane pod uwagę w wycenie BSC	116
Tabela 63. Uwzględnione w analizie badania wykonywane w ramach monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach terapii BSC	117
Tabela 64. Odsetki pacjentów przyjmujących leki / świadczenia w ramach terapii BSC na podstawie opinii ekspertów	117
Tabela 65. Odsetki pacjentów przyjmujących leki / świadczenia w ramach terapii BSC równocześnie z ENZ lub ABI na podstawie opinii ekspertów	118

17. Spis rysunków

Rysunek 1.  	22
Rysunek 2. 	23
Rysunek 3. Zmiana mapowanej wartości EQ-5D względem wartości początkowej.....	28
Rysunek 4. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	52
Rysunek 5. Zestawienie OS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi.....	54
Rysunek 6. Krzywe OS na podstawie badania COU-AA-301 wraz z oszacowaniem krzywej dla ABI przy uwzględnieniu stałego HR (krzywa zielona) i HR zależnego od czasu (krzywa różowa)	58
Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	90

Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	96
Rysunek 9. Log-skumulowane hazardy dla przeżycia całkowitego (OS) w badaniu AFFIRM.....	107
Rysunek 10. Wartości otrzymane na podstawie reszt martyngałowych dla przeżycia całkowitego (OS) w badaniu <i>AFFIRM</i>	108
Rysunek 11. Log-skumulowane hazardy dla mPFS z badania AFFIRM	108
Rysunek 12. Wartości otrzymane na podstawie reszt martyngałowych dla mPFS z badania AFFIRM.....	109
Rysunek 13. Log-skumulowane hazardy dla TTD z badania AFFIRM	109
Rysunek 14. Wartości otrzymane na podstawie reszt martyngałowych dla TTD z badania AFFIRM.....	110
Rysunek 15. Log-skumulowane hazardy dla przeżycia całkowitego(OS) z badania COU-AA-301	110
Rysunek 16. Wartości otrzymane na podstawie reszt martyngałowych dla przeżycia całkowitego(OS) z badania COU-AA-301	111
Rysunek 17. Ujemny logarytm przeżycia dla TTD dla Abirateronu w populacji z jedną poprzedzającą chemioterapią.....	111
Rysunek 18. OS vs. Czas dla przetworzonych cyfrowo krzywych Placebo i Abirateronu (linie ciągłe) wraz z przewidywanymi krzywymi OS dla zmiennych zależnych od czasu.....	115
Rysunek 19. OS vs. Czas dla przetworzonych cyfrowo krzywych Placebo i Abirateronu (linie ciągłe) wraz z przewidywanymi krzywymi OS dla modelu „piecewise”	115

18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61)”*. Analiza weryfikacyjna, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/222/AWA/222_14_OT_4351_29_XTANDI_%5Benzalutamid%5D_2014.11.13_AWA.pdf
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *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 2013
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
4. Bączyk M., *Jak i kiedy rozpoczynać oraz kończyć terapię glikokortykosteroidami w opiece paliatywnej?*, Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3 (2)
5. Boon N.A., Colledge N.R., Walker B.R., *Choroby wewnętrzne Davidsona. Tom 1, Opieka paliatywna i leczenie bólu (Oxenham D.)*, wyd. I polskie, red. F. Kokot, L. Hyla-Klekot 2009, 115-125
6. Botteman MF., Meijboom M., Foley I., *Cost-effectiveness of zoledronic acid in the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases secondary to advanced renal cell carcinoma: application to France, Germany, and the United Kingdom*, Eur J Health Econ.2011;12(6):575-588
7. CESifo DICE Report 2/2012, *End of life drug policies in the UK, Australia and Germany*
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Aleric Lora® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Alermed® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Allertec® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji

-
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Atossa[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cezera[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Claritine[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dasselta[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Deslodyna[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Durogesic[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neupogen[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ranigast[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Transtec[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xyza[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zomikos[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 24. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: 3.02.2016 r.)
 25. Cox D. Regression Models and Life-Tables. Journal of the Royal Statistical Society. 1972; B 34:187-220
-

-
26. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 27. Dane dostarczone przez Zamawiającego, *Report for the Analysis of PRO Data Collected in the AFFIRM Study*, 2012
 28. Davis S., Tappenden P., Cantrell A., A review of studies examining the relationship between progression-free survival and overall survival in advanced or metastatic cancer, <http://www.nicedsu.org.uk/PFSOS%20Report.FINAL.06.08.12.pdf>
 29. De Bono J., Fizazi K., Shore N. i in., *Assessing the impact of prior treatments on the efficacy of enzalutamide (ENZ): A subanalysis of the phase 3 AFFIRM trial*, *European Journal of Cancer. Conference: European Cancer Congress 2013, ECC 2013 Amsterdam Netherlands*. Conference Start: 20130927 Conference End: 20131001. Conference Publication: (var.pagings). 49(pp S683), 2013. Date of Publication: September 2013
 30. De Bono J. S., Logothetis C. J., Molina A. i in. *Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer*, *New England Journal of Medicine*. 364 (21) (pp 1995-2005), 2011
 31. De Bono J.S., Fleming M.T., Fizazi K. i in., *Baseline characteristics and efficacy outcomes of patients with long-term exposure to enzalutamide during the Phase III AFFIRM trial*, *European Urology, Supplements*. Conference: 5 European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers, EMUC 2013 Marseille France. Conference Start: 20131115 Conference End: 20131118. Conference Publication: (var.pagings). 12 (6) (pp 172-173), 2013. Date of Publication: November 2013
 32. Diels J., Hamberg P., Ford D. i in., *Mapping FACT-P to EQ-5D in a large cross-sectional study of metastatic castration-resistant prostate cancer patients.*, *Qual Life Res*. 2015 Mar;24(3):591-8. doi: 10.1007/s11136-014-0794-5. Epub 2014 Oct 19.
 33. Drummond M., O'Brien B., Stoddart G., *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*, Via Medica, Gdańsk 2003
 34. Dutch submission report (Enzalutamide);
<http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2012/1201-abirateron-zytiga/1201-abirateron-zytiga/abirateron+%28Zytiga%29.pdf>
 35. Ellis L.A., Lafeuille M.H., Gozalo L. i in., *Treatment Sequences and Pharmacy Costs of 2 New Therapies for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. *Am Health Drug Benefits*. 2015 Jun;8(4):185-95
-

-
36. EMA, Xtandi enzalutamide, CHMP assessment report, 25 April 2013 EMA/CHMP/383457/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP);
 37. EMA Zytiga abiraterone, CHMP assessment report, 15 November 2012 EMA/CHMP/755312/2012 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
 38. Estimo, Zytiga[®] (abirateron) w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej chemioterapię, Kraków 2012
 39. Euroqol, <http://www.euroqol.org/>
 40. FDA, Addendum to Clinical Review of NDA 203415 for XTANDI (enzalutamide), 2012; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203415Orig1s000MedR.pdf (data dostępu: 23.06.2013 r.)
 41. Fizazi K., Scher H. I., Molina A. i in., *Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: Final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study*, The Lancet Oncology. 13 (10) (pp 983-992), 2012
 42. Fizazi K., Scher K. I., Saad F. i in., *Impact of enzalutamide, an androgen receptor signaling inhibitor, on time to first skeletal related event (SRE) and pain in the phase 3 AFFIRM study*, Annals of Oncology, vol 23, suppl 9, 2012
 43. Frątczak E., Sienkiewicz U., Hassan B., *Analiza historii zdarzeń*, Warszawa 2009
 44. Gardner T. A., Elzey B. D., Hahn N. M., *Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer postdocetaxel: Results from the phase III AFFIRM study*, Clinical Advances in Hematology and Oncology, 2012, 10 (4) (pp 8-9)
 45. Gardner T. A., Elzey B. D., Hahn N. M., *Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer postdocetaxel: Results from the phase III AFFIRM study*, Clinical Advances in Hematology and Oncology, 2012, 10 (4) (pp 8-9)
 46. Goodman O. B. Jr, Flaig T. W., Molina A. i in., *Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer*, Prostate Cancer Prostatic Dis. 2014, 17, 34-39
 47. Guyot P., Ades AE., i in., *Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves*, BMC Medical Research Methodology 2012, 12:9
-

-
48. Halabi S., Vogelzang N., Ou S, *Progression-Free Survival as a predictor of overall survival in men with castrate-resistant prostate cancer*, Journal of Clinical Oncology 2009, 27(71)L 2766-2771.
 49. Harland S., Staffurth J., Molina A. i in., *Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy*, European Journal of Cancer. 49 (17) (pp 3648-3657), 2013
 50. Harrell FE, Lee KL. *Verifying assumptions of the Cox proportional hazards model*. Proc 11th Annual SAS Users Group Int. 1986;11:823–828
 51. Informator o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ
 52. Janssen. Abiraterone Acetate (Zytiga[®]) for the Treatment of metastatic castration resistant prostate cancer following previous cytotoxic therapy. Manufacturer submission to NICE; 2012
 53. Jarosz J., Kaczmarek Z., Kowalski D. i in., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013r.*, Polska Unia Onkologii 2013
 54. Kleijnen Systematic Reviews Ltd., <http://www.systematic-reviews.com/>
 55. Kluziak M., Kotlińska-Lemieszek A., Stany naglące w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej, Nowiny Lekarskie 2011, 1: 58-63
 56. ██████████ i in., *Xtandi[®] (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem – analiza kliniczna*
 57. Latimer N., *Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials--Extrapolation with Patient-Level*, Med Decis Making published online 22 January 2013, <http://mdm.sagepub.com/content/early/2013/01/20/0272989X12472398.full.pdf+html> (data dostępu 20.06.2014 r.)
 58. Latimer N., *Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials--Extrapolation with Patient-Level*, Czerwiec 2011 (ostatnia aktualizacja: marzec 2013) <http://www.nicedsu.org.uk/NICE%20DSU%20TSD%20Survival%20analysis.updated%20March%202013.pdf> (data dostępu 20.06.2014 r.)
 59. Lin DY, Wei LJ, Ying Z. *Checking the Cox model with cumulative sums of martingale-based residuals*. Biometrika. 1993;80:557-72
-

-
60. Lloyd A.J., Kerr C., Penton J. i in., Health-Related Quality of Life and Health Utilities in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Survey Capturing Experiences from a Diverse Sample of UK Patients., *Value Health*. 2015 Dec;18(8):1152-7. doi: 10.1016/j.jval.2015.08.012. Epub 2015 Oct 21.
61. Logothetis C. J., Basch E., Molina A. i in., *Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial*, *The Lancet Oncology*. 13 (12) (pp 1210-1217), 2012
62. Lohre E., Lund J., Kaasa S., *Radiation therapy in malignant spinal cord compression: what is the current knowledge on fractionation schedule? A systematic literature review*, *BMJ Supportive Palliative Care* 2012 2: 51-56
63. Loriot Y., Fizazi K., De Bono J. S. i in., *Outcomes in patients with liver or lung metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial*, *Journal of Clinical Oncology. Conference: 2013 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States. Conference Start: 20130531 Conference End: 20130604. Conference Publication: (var.pagings)*. 31 (15 SUPPL. 1), 2013.
64. Matza L., Chung K., Van Brunt K. i in., *Health state utilities for skeletal-related events secondary to bone metastases*, *European Journal of Health Economics* 2014, 15: 7-18
65. Merseburger A. S., Scher H. I., De Wit R. i in., *Enzalutamide (ENZA) has similar effect in European (EU) and North American (NA) men despite regional differences in diagnosis and treatment: AFFIRM trial subanalysis*. *Urologe – Ausgabe A. Conference: 65. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie Dresden Germany. Conference Start: 20130925 Conference End: 20130928. Conference Publication: (var.pagings)*. 52 (1 SUPPL. 1) (pp 76), 2013. Date of Publication: September 2013
66. Miller K., Scher H. I., Fizazi K. i in., *Effect of enzalutamide on health-related quality of life (HRQoL) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) following docetaxel-based therapy: Results from the AFFIRM study*, *Journal of Clinical Oncology. Conference: 2013 Genitourinary Cancers Symposium Orlando, FL United States. Conference Start: 20130214 Conference End: 20130216. Conference Publication: (var.pagings)*. 31 (6 SUPPL. 1), 2013. Date of Publication: 20 Feb 2013
-

-
67. Montgomery R. B., Kheoh T. S., Molina A. i in., *Effect of corticosteroid (CS) use at baseline (CUB) on overall survival (OS) in patients (pts) receiving abiraterone acetate (AA): Results from a randomized study (COU-AA-301) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel (D)*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2013 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States. Conference Start: 20130531 Conference End: 20130604. Conference Publication: (var.pagings). 31 (15 SUPPL. 1), 2013
 68. Mulders P. F., Molina A., Marberger M. i.in., *Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in an Elderly Patient Subgroup (Aged 75 and Older) with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Docetaxel-based Chemotherapy*, Eur Urol. 2013 Sep 20. pii: S0302-2838(13)00992-5. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.005
 69. Narodowy Fundusz Zdrowia, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN, Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii – w okresie od stycznia 2014 do listopada 2015, ze szczególnym uwzględnieniem okresu styczeń – listopad 2015 r.
 70. National Institute for Health and Care Excellence, Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen Technology appraisal guidance. 23 lipca 2014
 71. National Institute for Health and Care Excellence, Premeeting briefing – Enzalutamide for the treatment of metastatic hormone relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen, September 2013
 72. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
 73. NICE TA 259, *Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen*; (data dostępu: 11.07.2014 r.) <http://www.nice.org.uk/guidance/TA259/chapter/3-The-manufacturers-submission>
 74. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014
 75. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.
-

-
76. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>
 77. Report for the Analysis of PRO Data Collected in the AFFIRM Study, Version final 2.0, 14.08.2012 r.
 78. Riemsma R., Joore M., Tomini F. i in., *Enzalutamide for the treatment of metastatic hormone relapsed prostate Cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen*, Evidence Review Group report prepared by Kleijnen Systematic Reviews Ltd 2013
 79. Rolski W., Kawecki A., *Przerzuty do kości. Obraz kliniczny. Możliwości terapeutyczne w opiece paliatywnej*, Medycyna Paliatywna 2010,4: 190-197
 80. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
 81. 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
 82. Saad F., Bono J., Haqq Ch., *Abiraterone Acetate Plus Low-Dose Prednisone Has A Favorable Safety Profile, Improves Survival And Produces Psa And Radiographic Responses In Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel-Based Chemotherapy: Results From Cou-Aa-301, A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study*, Annual Meeting of the American Urological Association, 2011, Vol. 185, No. 4S, Supplement, e283-4
 83. Saad F., De Bono J. S., Shore N. D. i in., *Efficacy outcomes by baseline prostate-specific antigen (PSA): Results from the phase 3 AFFIRM trial*, Journal of Urology. Conference: 2013 Annual Meeting of the American Urological Association, AUA San Diego, CA United States. Conference Start: 20130504 Conference End: 20130508. Conference Publication: (var.pagings). 189 (4 SUPPL. 1) (pp e324), 2013.
 84. Sandblom G., Carlsson P., Sennfalt K. i in., *A population-based study of pain and Quality of life during the year before death in men with prostate cancer*, British Journal of Cancer 2004, 90: 1163-1168
-

-
85. Scher H. I., Fizazi K., Saad F. i in., *Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy*, New England Journal of Medicine, 2012, 367 13:1187-1197
 86. Scher H. I., Fizazi K., Sternberg C. N. i in., *Sensitivity analyses for radiographic progression-free survival (rPFS): Results from the phase 3 AFFIRM trial comparing enzalutamide to placebo*, European Journal of Cancer. Conference: European Cancer Congress 2013, ECC 2013 Amsterdam Netherlands. Conference Start: 20130927 Conference End: 20131001. Conference Publication: (var.pagings). 49(pp S684), 2013.
 87. Scher H. I., Fizazi K., Saad F. i in., *Impact of on-study corticosteroid use on efficacy and safety in the phase III AFFIRM study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor inhibitor*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2013 Genitourinary Cancers Symposium Orlando, FL United States. Conference Start: 20130214 Conference End: 20130216. Conference Publication: (var.pagings). 31 (6 SUPPL. 1), 2013.
 88. Schoenfeld D. *Partial Residuals for The Proportional Hazards Regression Model*. Biometrika. 1982;69:239-241
 89. Skaltsa K., Longworth L., Ivanescu C. i in., *Mapping the FACT-P to the Preference-Based EQ-5D Questionnaire in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, VALUE IN HEALTH 17(2014): 238 – 244
 90. Sternberg C. N., de Bono J. S., Chi K. N., *Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial*, Ann Oncol, 2014 Feb; 25(2): 429-34
 91. Sternberg C. N., De Bono J. S., Chi K. N. i in., *Outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2013 Genitourinary Cancers Symposium Orlando, FL United States. Conference Start: 20130214 Conference End: 20130216. Conference Publication: (var.pagings). 31 (6 SUPPL. 1), 2013
 92. Strona internetowa <http://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/documents/cord.pdf>
 93. Strona internetowa <http://www.mp.pl>
 94. Strona internetowa WHO: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
-

-
95. Sullivan P., Mulani P., Fishman M. i in., *Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer*, *Quality of Life Research* 2007, 16: 571-575
 96. Sun Y., Zou Q., Sun Z., i in., *Abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: A randomized, double-blind, placebocontrolled phase 3 bridging study*, *International Journal of Urology* (2016) 23, 404-411
 97. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 98. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 99. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 100. Wilson L., Tang J., Zhong L. i in., *New therapeutic options in metastatic castration-resistant prostate cancer: Can cost-effectiveness analysis help in treatment decisions?* *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 2013, 0: 1-9
 101. *Zarządzenie Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne i Zarządzenia z późniejszymi zmianami*
 102. *Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 88/2013/DSOZ z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie i Zarządzenia z późniejszymi zmianami*
 103. *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 i Zarządzenia z późniejszymi zmianami*
 104. *Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) i Zarządzenia z późniejszymi zmianami*
-