



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 27.07.2018

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

27 lipca 2018 r. analiza została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.15.2018.AKa.3 z dnia 27 czerwca 2018 r. Pierwotnie analiza została zakończona 2 listopada 2017 r.

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

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

Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	12
2. Strategia analityczna.....	13
3. Perspektywa	14
4. Horyzont czasowy	15
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	15
5.1. Skuteczność kliniczna	15
5.2. Profil bezpieczeństwa	17
6. Technika analityczna.....	18
7. Modelowanie.....	19
7.1. Struktura modelu.....	20
7.1.1. Wybór techniki	21
7.1.2. Czas przeżycia całkowitego – OS	24
7.1.3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby – PFS.....	26
7.1.4. Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia progresji.....	27
7.1.5. Prawdopodobieństwa przejść między stanami	27
7.2. Analiza kosztów	28
7.2.1. Koszty terapii aktywnej w I linii leczenia – enzalutamid i octan abirateronu	29
7.2.2. Koszt podania	30
7.2.3. Koszt leków w II linii leczenia	30
7.2.4. Koszt leczenia wspomagającego	31
7.2.5. Koszt monitorowania związanego ze stanem choroby	35
7.2.6. Koszt opieki terminalnej	39

7.3. Jakość życia.....	40
7.4. Dyskontowanie.....	41
7.5. Założenia i dane wejściowe.....	42
8. Wyniki analizy.....	45
8.1. Efekty porównywanych terapii.....	45
8.2. Analiza kosztów-użyteczności.....	47
8.3. Analiza kosztów konsekwencji.....	49
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza progowa.....	50
9.1. Analiza wartości skrajnych.....	50
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	93
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	95
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej).....	96
11. Walidacja modelu.....	97
11.1. Walidacja wewnętrzna.....	97
11.2. Walidacja konwergencji.....	99
11.3. Walidacja zewnętrzna.....	99
12. Ograniczenia i założenia.....	101
13. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	102
14. Dyskusja.....	102
15. Załączniki.....	104
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych.....	104
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych.....	104
15.1.2. Strategia wyszukiwania.....	105

15.1.3. Selekcja badań	105
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	107
15.1.5. Metodyka i wyniki włączonych badań do oceny jakości życia chorych	107
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	110
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych	110
15.2.2. Strategia wyszukiwania.....	111
15.2.3. Selekcja badań	111
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	113
15.2.5. Metodyka i wyniki włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych	113
15.3. Testowanie proporcjonalności hazardu OS i PFS dla ENZ i ABI	118
16. Spis tabel	131
17. Spis rysunków	135
18. Bibliografia.....	137

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. <i>Akaike information criterion</i> - kryterium informacyjne Akaikego
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AW	analiza wrażliwości
BIC	ang. <i>Bayesian information criterion</i> - kryterium informacyjne Bayesa
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> - analiza kosztów-konsekwencji
CH	cena hurtowa
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
ENZ	enzalutamid
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
FACT-P	ang. <i>The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i> – kwestionariusz oceny subiektywnego stanu funkcjonalnego w terapii nowotworowej raka prostaty
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IPCW	ang. <i>Inverse Probability of Censoring Weights</i> – Metoda analizy danych polegająca na cenzurze wyników dla chorych przełączających terapię
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	ang. <i>Overall Survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PFS	ang. <i>Progression Free Survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
TTD	ang. <i>Time to Treatment Discontinuation</i> – czas do zaprzestania leczenia I linii

Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana – analiza ekonomiczna

Skrót	Rozwinięcie
UCZ	urzędowa cena zbytu

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

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

METODYKA

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

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

Do oceny opłacalności stosowania enzalutamidu względem octanu abirateronu wykonano **analizę kosztu-użyteczności** (CUA, ang. *cost utility analysis*). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY) Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach Analizy klinicznej, tj. na wynikach następujących badań klinicznych: *PREVAIL* i *COU-AA-302*.

W celu wyznaczenia kosztów inkrementalnych i współczynników kosztów-efektywności (CUR) wykorzystano przystosowany do warunków polskich model otrzymany od Zamawiającego odzwierciedlający koszty ponoszone przez system opieki zdrowotnej oraz przez chorego związane z podjęciem leczenia z zastosowaniem technologii wnioskowanej i

komparatora. W modelu uwzględniono dane kosztowe odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto QALY (ang. *quality-adjusted life years*), które obliczano z uwzględnieniem wartości jakości życia przypisanych do poszczególnych stanów modelu i prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych stanów u chorego.

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

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊕ koszty leczenia wspomagającego;
- ⊕ koszty opieki paliatywnej i terminalnej
- ⊕ koszty kolejnych linii leczenia.

Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), w ramach której

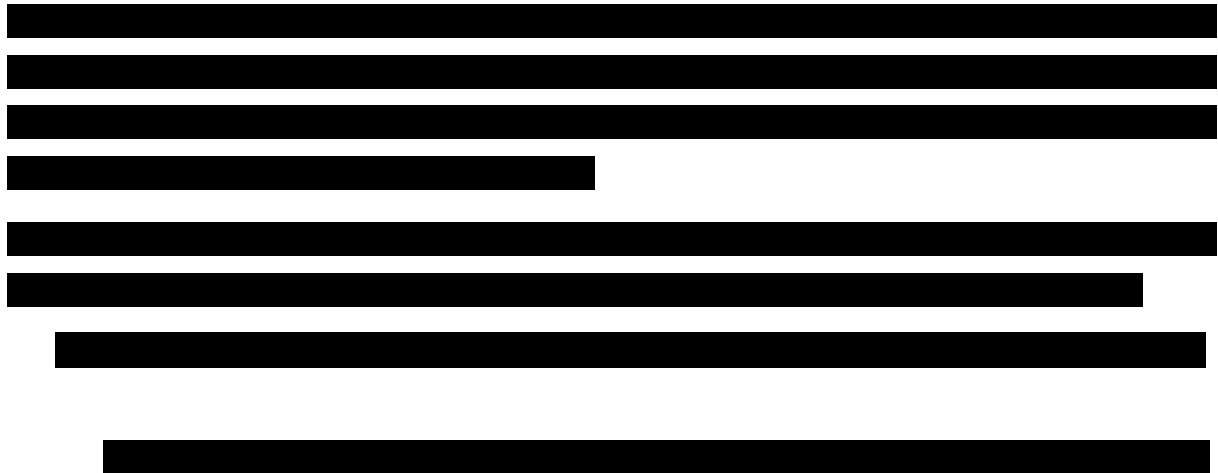
[REDACTED]

Zarówno efekty zdrowotne jak i koszty oceniano w horyzoncie 10-letnim, gdyż prawdopodobieństwo zgonu w tym czasie wynosi powyżej 99,83%.

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

WYNIKI

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS



Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony z perspektywy płatnika publicznego na leczenie jednego chorego enzalutamidem wynosi 364 397,02 PLN, a koszt całkowity stosowania komparatora 170 725,62 PLN. Różnica w kosztach wynosi tym samym 193 671,40 PLN.

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla leku Xtandi™, przy której inkrementalny koszt całkowity leczenia jest równy zero, wynosi:

- ⊕ 6 041,38 PLN za opakowanie zawierające 112 kapsulek miękkich, 40 mg.

Wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami w perspektywie płatnika publicznego.

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki porównania wnioskowanej interwencji z komparatorem mają z perspektywy płatnika publicznego następujące parametry:

- ⊕ Uwzględnienie ceny komparatora (leku Zytiga®) z Obwieszczenia MZ;
- ⊕ Wybór innych krzywych parametrycznych OS w ramieniu ENZ;
- ⊕ Wybór innych krzywych parametrycznych OS w ramieniu AA;

Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana – analiza ekonomiczna

 5-letni horyzont czasowy.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted content]

Finansowanie enzalutamidu u pacjentów w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność oraz opłacalność kosztową leczenia, finansowanie leku Xtandi™ z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

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

Wnioskowane będzie objęcie enzalutamidu finansowaniem w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w programie lekowym. Obecnie enzalutamid jest finansowany przez płatnika publicznego w ramach Programu lekowego: *Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)* u chorych po zastosowaniu chemioterapii, natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy chorych u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

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

Populacja:

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

Interwencja:

- ⊕ enzalutamid (ENZ).

Komparator:

- ⊕ octan abirateronu (AA).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN).
-

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [15, 14], przedstawiono tam również wyniki badania *PREVAIL*, odnalezionego w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo terapii ENZ. Wyniki tego badania zostały uwzględnione w modelu wykorzystanym w analizie ekonomicznej.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu dostarczonej przez Zamawiającego (model globalny), który zaadaptowano do warunków polskich. W modelu uwzględniono zestawienie wyników komparatora porównywanego z ocenianą interwencją oraz uwzględniono wysokość i strukturę kosztów związanych z terapią chorych z rozpatrywanej populacji. Ponadto model został wzbogacony o funkcje pozwalające na wykonanie wszystkich analiz określonych w *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [35] – zwanego dalej *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*. Należy nadmienić, że model został wzbogacony o zintegrowane, wykonane od początku arkusze pozwalające na wykonanie obliczeń dotyczących analizy wpływu na budżet związanej z objęciem enzalutamidu refundacją. Wszelkie zmiany w modelu związanym z *Analizą ekonomiczną* są jednocześnie uwzględniane w analizie wpływu na budżet.

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

Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [14] oraz w przypadku kalkulacji parametrów ICUR i CUR na publikacjach, które posłużyły do oszacowania użyteczności pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników analizy podstawowej oraz wszelkich wariantów analiz wrażliwości wyznaczono progową cenę zbytu netto leku Xtandi™, gwarantującą opłacalność kosztową.

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań¹*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, 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 [42]),
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [35].

¹ 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

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w Wytycznymi 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 [1, 35].

Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych i wyników poczynionego modelowania przyjęto, że dożywotni horyzont czasowy zawiera się w okresie 10-letnim, gdyż prawdopodobieństwo zgonu w tym czasie wynosi powyżej 99,83%.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W Analizie klinicznej porównanie pośrednie ENZ względem AA wykonano na podstawie badań *PREVAIL* (ENZ vs PLC) oraz *COU-AA-302* (AA vs PLC).

W obu badaniach odnotowano nieznaczne rozbieżności w odniesieniu do czasu trwania leczenia, zarówno między grupami badanymi a grupami PLC, jak również między grupami ENZ i AA (w badaniu *PREVAIL*, 16,6 mies. w grupie ENZ oraz 4,6 mies. w grupie PLC, w badaniu *COU-AA-302* – 13,80 mies. w grupie AA i 8,28 mies. w grupie PLC). Ponadto, nieznaczne niespójności zaobserwowano także w odniesieniu do okresu obserwacji (różnił się dla każdego z punktów końcowych). Biorąc pod uwagę powyższe, a także rozbieżność grup kontrolnych w zakresie przyjmowania kortykosteroidów (w badaniu *COU-AA-302* wszyscy chorzy stosowali prednizon (ewentualnie prednizolon), natomiast w badaniu *PREVAIL* ich stosowanie nie było konieczne, a dopuszczalne) oraz biorąc pod uwagę ogólną homogeniczność badań ocenioną jako średnią, **wyniki uzyskane w ramach niniejszego porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością.**

Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonów.

Analiza czasu przeżycia całkowitego w populacji ogółem i dla większości ocenianych podgrup nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami ENZ i AA. **Znamienne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w grupie ENZ w porównaniu do AA zaobserwowano jedynie w podgrupie chorych w wieku ≥ 75 lat.** W opinii analityków różnicy tej nie uznano za istotną klinicznie.

Ocena jakości życia według kwestionariusza FACT-P nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami. Wyjątkiem była **ocena stanu emocjonalnego chorych, gdzie w grupie chorych leczonych ENZ uzyskano istotnie statystycznie lepszy wynik niż u chorych leczonych AA.** Wyniki należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na niewielkie rozbieżności w okresie obserwacji oraz z powodu różnic w wartościach za pomocą których oceniano jakość życia w poszczególnych badaniach, a także odczytania wyników w badaniu COU-AA-302 z wykresu. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie zaobserwowano także w odniesieniu do czasu do pogorszenia jakości życia.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oceniana na podstawie badania radiograficznego oraz stężenia PSA była zbliżona w grupie ENZ oraz w grupie AA, jednakże **odnotowano istotną statystycznie różnicę w redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu po zastosowaniu ENZ w porównaniu z grupą AA.** Nie zaobserwowano natomiast różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA.

W grupie stosującej ENZ istotnie statystycznie częściej niż w grupie AA odnotowano odpowiedź na leczenie ocenianą na podstawie kryteriów RECIST, jak i na podstawie stężenia PSA.

Enzalutamid istotnie statystycznie wydłużał także czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej. Znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść ENZ zaobserwowano także w odniesieniu do częstości stosowania leczenia przeciwnowotworowego dla porównania pośredniego analizy ostatecznej badania PREVAIL i III analizy okresowej badania COU-AA-302. Istotne statystycznie różnice zaobserwowano także w **podgrupie chorych leczonych kabazytakselem**, gdzie znamienne statystycznie częściej lek ten podawano u chorych w grupie AA w porównaniu do grupy ENZ oraz w podgrupie chorych leczonych octanem abirateronu, który istotnie

statystycznie częściej stosowany był w grupie ENZ niż AA, co należy uznać za oczywiste, biorąc pod uwagę brak uzasadnienia klinicznego dla ponownego włączenia leczenia za pomocą AA, u chorych, u których wystąpiła progresja po tego typu terapii. **Chemioterapię cytotoksyczną stosowano znamienne statystycznie częściej w grupie AA niż ENZ.**

Istotnie statystycznie dłuższą medianę czasu do zwiększenia nasilenia największego i średniego bólu oraz bólu wpływającego na funkcjonowanie w życiu codziennym ocenianego za pomocą kwestionariusza BPI-SF stwierdzono w grupie AA w porównaniu z grupą ENZ.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie ENZ względem AA wykonano na podstawie badań *PREVAIL* (ENZ vs PLC) oraz *COU-AA-302* (AA vs PLC).

Podobnie jak wyniki porównania pośredniego dla analizy skuteczności, tak też wyniki uzyskane w ramach niniejszego porównania pośredniego bezpieczeństwa należy traktować z ostrożnością ze względu na wymienione wcześniej ograniczenia analizy.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między ENZ i AA w częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu ogółem i spowodowanych progresją choroby. W obu grupach odnotowano je u niskiego odsetka chorych.

Podobnie, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem.

Działania niepożądane ogółem obserwowano znamienne statystycznie częściej w grupie AA niż u chorych stosujących ENZ.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem i w większości ocenianych kategorii występowały u podobnego odsetka chorych w obu grupach, nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami. Wyjątek stanowiły ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem oraz krwimocz, istotnie statystycznie częściej występujące w grupie AA niż ENZ.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem i dla większości poszczególnych kategorii różnice między grupami nie były znamienne statystycznie, poza uderzeniami gorąca, dla

których odnotowano niższy odsetek występowania w grupie ENZ oraz bólem kości, gdzie zaobserwowano lepsze wyniki w grupie AA.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie ENZ były nudności, zaparcie, ból pleców, ból stawów i zmęczenie, natomiast w grupie AA były to uderzenia gorąca, nudności, zaparcia, biegunka, ból stawów, ból pleców oraz zmęczenie.

W przypadku zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, statystycznie istotne różnice między grupami wskazujące na korzyść ENZ zaobserwowano w odniesieniu do występowania podwyższonej aktywności ALAT, w tym ≥ 3 . stopnia nasilenia, natomiast korzystniejsze wyniki dla AA zaobserwowano dla nadciśnienia ≥ 3 . stopnia nasilenia.

Analiza profilu bezpieczeństwa enzalutamidu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z octanem abirateronu jest porównywalna, natomiast działania niepożądane obserwować można częściej w grupie stosującej AA. Każda z terapii charakteryzuje się specyficznym dla danej substancji rodzajem zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania ENZ i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa enzalutamidu jest akceptowalny.

Zatem należy uznać, że obie terapie są one równie bezpieczne – nie generując różniących kosztów bądź różnic w jakości życia chorych. Wpływ działań/zdarzeń niepożądanych na jakość życia przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wyższą skuteczność ocenianej technologii względem komparatora, analizę przeprowadzono techniką kosztów użyteczności (CUA, ang. *cost utility analysis*) i oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*). Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (zwanych dalej *Wytycznymi AOTMiT*) dodatkowo opracowano analizę kosztów-konsekwencji.

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U.

Nr 122, poz. 696) - zwanej dalej *Ustawą o refundacji* [41] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [35].

Dodatkowo z uwagi na fakt, że *Analiza kliniczna* nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator) dowodzących wyższości technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*), tj. współczynnik uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnej.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania enzalutamidu względem octanu abirateronu w rozpatrywanym wskazaniu dostosowano do warunków polskich globalny model otrzymany od Zamawiającego. Model wykorzystuje dane z badania *PREVAIL* oraz *COU-AA-302*. Badanie *PREVAIL* to badanie 3 fazy, randomizowane, podwójnie zaślepione, w którym porównano enzalutamid z BSC (w badaniu utożsamiane z placebo), natomiast w badaniu *COU-AA-302* porównano octan abirateronu z placebo (w obu ramionach stosowano prednizon). Szczegółową charakterystykę obu badań przedstawiono w *Analizie klinicznej* [14].

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

W modelu uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych na poziomie zalecanym przez AOTMiT.

Modelowanie wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych i wyników poczynionego modelowania przyjęto, że dożywotni horyzont czasowy zawiera się w okresie 10 lat. Z poczynionego modelowania wynika, że prawdopodobieństwo przeżycia dłuższego okresu jest mniejsze niż 0,17%.

Uznano, że dla rozpatrywanego problemu zdrowotnego najważniejsze będzie ustalenie, że długość cyklu wyniesie jeden tydzień. Pozwala to na szczegółowe modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych porównywanych terapii.

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. Spełniający te wymagania model oraz wszelkie obliczenia zostały wykonane z wykorzystaniem programu MS Excel 2013.

W modelu uwzględniono trzy zasadnicze stany: **Stabilna choroba (PFS)**; **Progresja choroby (PD)**; **Zgon**.

Choroba stabilna to początkowy stan modelu, w którym chorzy mogą być poddawani terapii z wykorzystaniem ENZ bądź AA. Chorzy w tym stanie nie mają jeszcze potwierdzonej progresji choroby.

Do stanu **Progresja choroby** przechodzą wszyscy żywi chorzy, którzy zaprzestali leczenia aktywną terapią (ENZ lub AA) w momencie przebywania w stanie **Stabilna choroba**. Chorzy w tym stanie mogą otrzymać kolejną linię leczenia (chemioterapia) bądź otrzymują opiekę paliatywną.

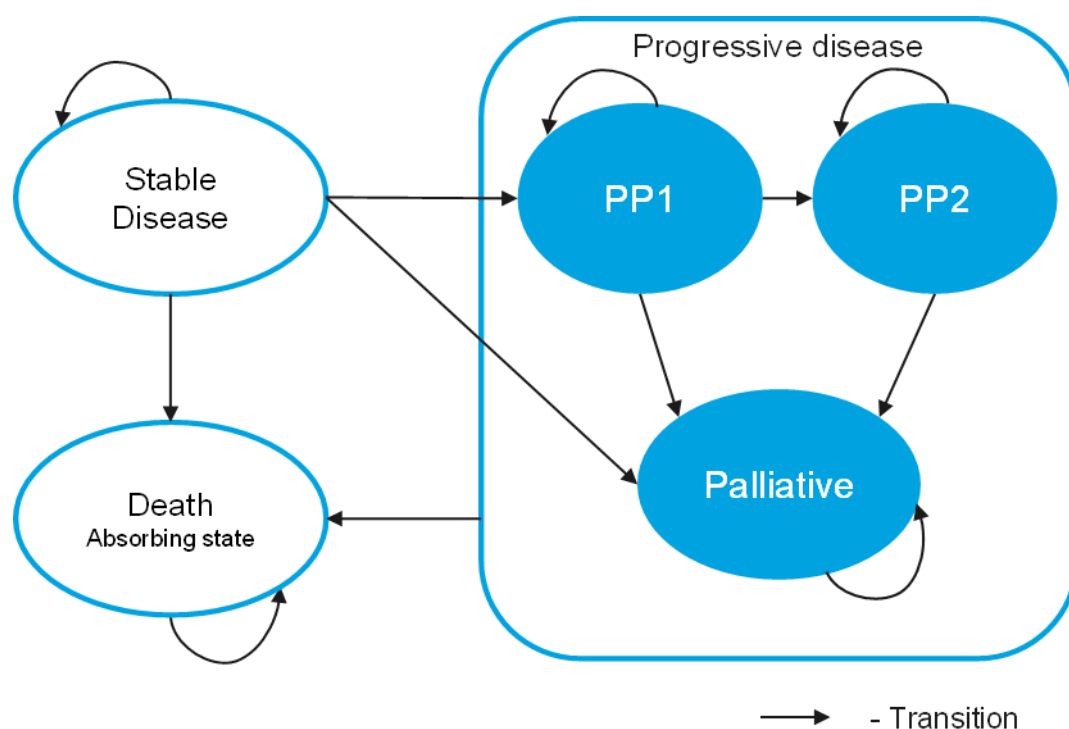
Stan **Zgon** jest stanem absorbującym modelu, w którym znajdują się wszyscy chorzy u których nastąpił zgon. Do stanu **Zgon** chorzy mogą przechodzić z dowolnego stanu (tj. **PFS** lub **PD**).

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

- ⊕ **Stabilna choroba** – ENZ / AA;
- ⊕ **Progresja choroby** – chemioterapia / BSC
- ⊕ **Zgon**.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej. Dodatkowo model od Zamawiającego uwzględnił możliwość przejścia na trzecią linię leczenia (ENZ/AA) po niepowodzeniu chemioterapii. Jednakże w warunkach polskich aktualne zapisy programów lekowych nie pozwalają chorym stosującym ENZ/AA na otrzymanie kolejnej aktywnej linii leczenia po niepowodzeniu chemioterapii.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



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

Szczegóły dotyczące poszczególnych elementów modelowania przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

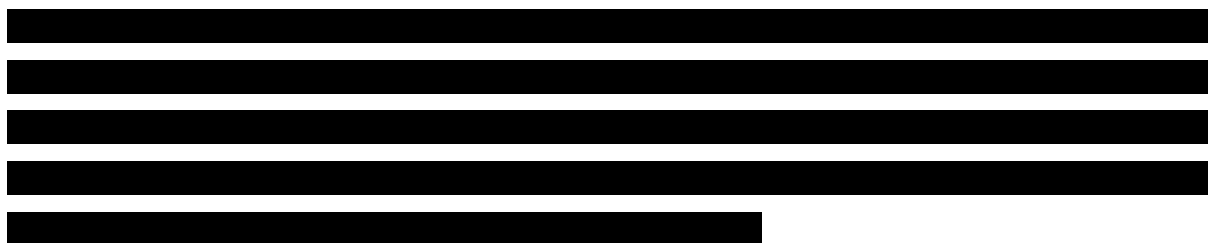
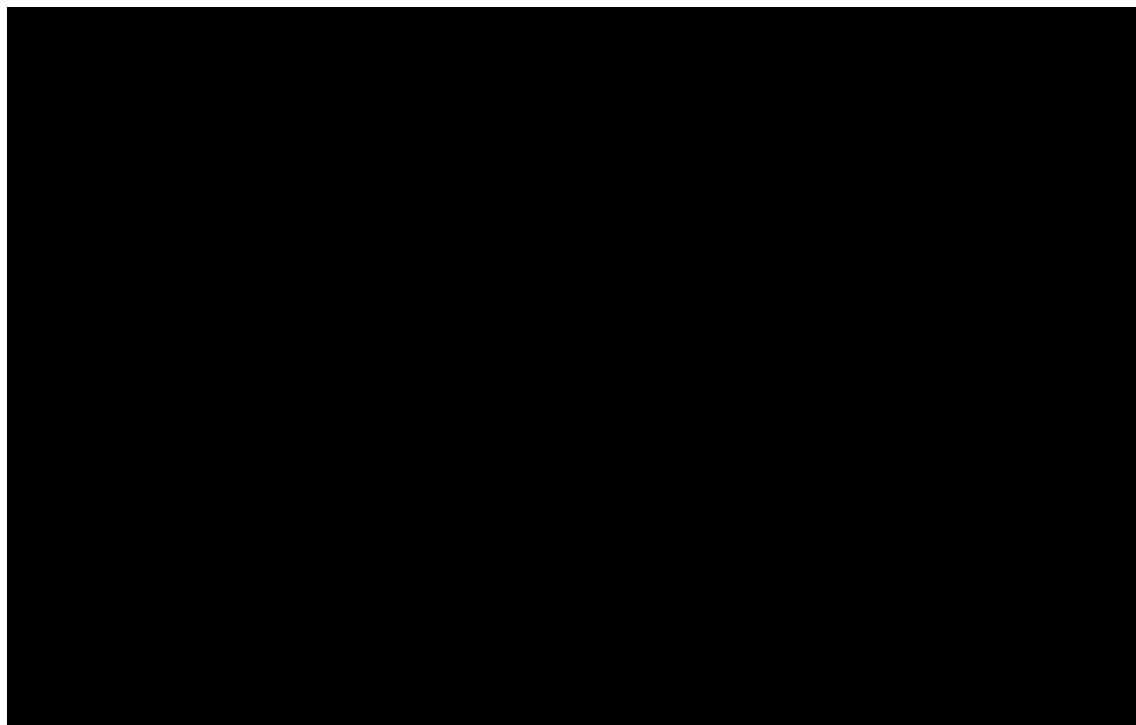
7.1.1. Wybór techniki

Należy zwrócić uwagę, że analizowane populacje chorych są względnie homogeniczne, jednak wspólna referencja, przez którą przeprowadzono porównanie pośrednie nie jest

całkowicie spójna. W badaniu *PREVAIL* stosowano PLC oraz dopuszczano stosowanie glikokortykosteroidów. Z kolei w badaniu *COU-AA-302* wszyscy chorzy stosowali placebo i prednizon (lub prednizolon). Wykonanie analizy porównania pośredniego z uwzględnieniem ramienia referencyjnego wymagałoby przyjęcia założenia o braku wpływu prednizonu na OS lub PFS. Jednakże takie założenie wydaje się fałszywe ze względu na widoczne różnice na krzywych KM.

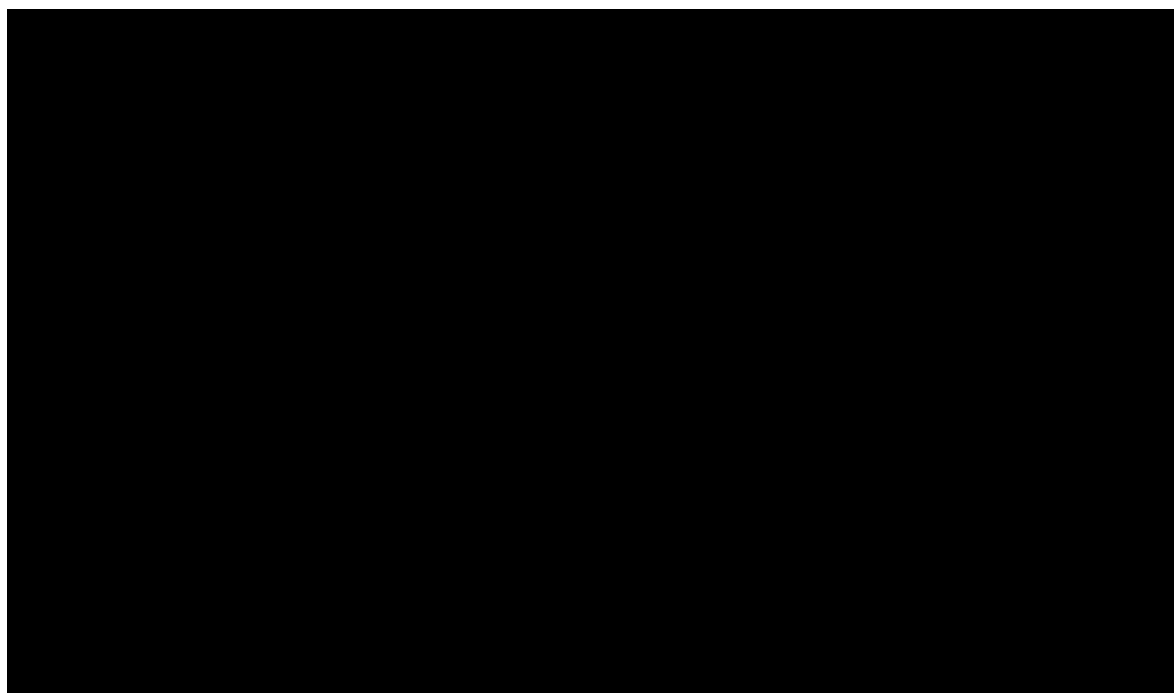
Rysunek 2.

Krzywe OS z badania *PREVAIL* i *COU-AA-302* uwzględnione w analizie



Rysunek 3.

Krzywe PFS z badania PREVAIL i COU-AA-302 uwzględnione w analizie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.1.2. Czas przeżycia całkowitego – OS

Podstawową informacją do prawidłowego działania modelu wykorzystanego w niniejszej analizie, jest modelowanie parametrów OS chorych poddanych terapii ENZ lub AA. W modelu wykorzystano dane OS z badania *PREVAIL* dla ramienia ENZ oraz dane z badania *COU-AA-302* dla ramienia AA. W analizie w wariacie podstawowym do modelowania krzywych parametrycznych wybrano dane KM (Kaplan-Meier) z datą odcięcia: czerwiec 2014. Natomiast w ramieniu AA starano się dobrać dane najbardziej zbliżone do ramienia ENZ i zdecydowano o wyborze danych z datą odcięcia: maj 2012. Wybór tych danych charakteryzował się najlepiej dopasowaną medianą czasu obserwacji, tj. 31 vs 27,1 miesięcy (ENZ vs AA) oraz medianą OS, tj. 35,3 miesiące dla ENZ oraz AA. W analizie wrażliwości przetestowano krzywe z innymi datami odcięcia.

W badaniu *PREVAIL*, po zakończeniu podawania badanego leku, chorym mogły być podawane inne leki, co mogło wpłynąć na ich przeżycie. Z tego względu w modelu wykorzystanym w niniejszej analizie zastosowano statystyczne metody, których celem było zniwelowanie efektu „przełączania” chorych na inne terapie. W analizie podstawowej wykorzystano wyniki modelowania uzyskane z zastosowaniem metody zalecanej przez NICE [25] przy dostosowywaniu przybliżeń czasu przeżycia w przypadkach występowania przełączania chorych na inne terapie - metody IPCW (ang. *Inverse Probability of Censoring Weights*). Metoda ta polega na cenzurze wyników dla chorych przełączających terapię – wynikiem dla chorych, którzy nie przełączają terapii przypisywana jest większa waga. Wielkość wagi bazuje na prawdopodobieństwie kontynuowania przyjmowania badanego leku, uzależnionym od stanu klinicznego w momencie *baseline* oraz zmiennych w czasie parametrów stanu. W analizie wrażliwości testowano wariant modelowania alternatywną metodą uwzględniającą stosowanie innych leków, tj. *Two stage method* (czas przeżycia chorych po „przełączeniu” jest skracany, a krzywa przeżycia zostaje zrekonstruowana).

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

Tabela 1.
Wyniki oceny jakości dopasowania rozkładów do OS w ramieniu ENZ – kryterium Akaike oraz Bayesa

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	1642,13	1632,07
Weibulla	1516,84	1511,10
Log-normalny	1547,39	1542,39
Log-logistyczny	1520,60	1515,36
Gamma	1516,73	1510,85

Z wyników oceny jakości dopasowania rozkładów przedstawionych w powyższej tabeli wynikałoby, że według kryteriów informacyjnych AIC i BIC rozkład gamma jest rozkładem o najlepszym dopasowaniu. Jednakże w przypadku wykorzystania tego rozkładu, zestawiając dopasowania dla ENZ oraz BSC z badania PREVAIL na jednym wykresie można zaobserwować wyższe wartości prawdopodobieństwa przeżycia dla BSC w początkowym okresie terapii, przecięcie się krzywych przeżycia i występowanie wyższego przeżycia dla chorych leczonych ENZ w późniejszym okresie. Szczegóły mogą być zweryfikowane w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu. Zaistnienie takiej sytuacji w początkowym okresie terapii jest mało prawdopodobne, co stanowi istotną wadę dopasowania z wykorzystaniem rozkładu gamma. W przypadku rozkładu Weibulla, dla którego kryterium Akaike i Bayesa ma tylko marginalnie gorszy wynik – modelowane przeżycie wydaje się bardziej prawdopodobne. Z tego względu w analizie podstawowej z wykorzystaniem tego rozkładu modelowano wartość OS.

Podsumowując, w analizie podstawowej wartość OS modelowano z wykorzystaniem rozkładu Weibulla, dla danych z badania PREVAIL obejmujących okres do 30 czerwca 2014, z uwzględnieniem korekty dla wpływu „przełączania” chorych na inne terapie, wykonanej metodą IPCW.

W ramieniu AA zdecydowano o wyborze rozkładu spójnego z ENZ, tj. Weibulla dla danych z badania COU-AA-302. Pozostałe rozkłady zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

7.1.3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby – PFS

Czas przeżycia wolny od progresji choroby, z wykorzystaniem danych z badania *PREVAIL* może być definiowany na dwa sposoby. Po pierwsze, możliwe jest definiowanie PFS jako czasu od randomizacji do momentu wystąpienia progresji potwierdzonej badaniem radiologicznym (rPFS – ang. *radiographic progression-free survival*). Po drugie, możliwe jest definiowanie PFS jako czasu od randomizacji do momentu zaprzestania leczenia I linii enzalutamidem (TTD - ang. *Time to Treatment Discontinuation*). Drugi sposób ma tę zaletę, że nie wprowadza on ograniczeń związanych z możliwym wpływem częstości wykonywanych badań monitorujących na wartość PFS. Z tego względu, w analizie podstawowej zdecydowano o zasadności określania PFS z wykorzystaniem danych o czasie między randomizacją a momentem zaprzestania leczenia I linii. Modelowanie progresji chorych za pomocą rPFS zostało przetestowane w analizie wrażliwości.

Podobnie jak w przypadku OS, w analizie wykorzystano dane z badania *PREVAIL* zebrane do 30 czerwca 2014. Do tych danych dobierano rozkłady, których jakość dopasowania sprawdzano z wykorzystaniem kryterium Akaike oraz Bayesa. Wyniki oceny jakości dopasowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Wyniki oceny jakości dopasowania rozkładów do TTD w ramieniu ENZ – kryterium Akaike oraz Bayesa

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	2303,090	2307,859
Weibulla	2234,813	2244,352
Log-normalny	2261,776	2271,315
Log-logistyczny	2233,968	2243,507
Gamma	2231,438	2245,747

W przypadku kryterium AIC najlepszą jakość dopasowania uzyskano dla rozkładu gamma, natomiast według kryterium BIC dla rozkładu log-logistycznego. Zatem dodatkowo przeanalizowano odsetek chorych pozostających w stanie stabilnym po 5 latach od rozpoczęcia terapii dla obu rozkładów. W przypadku wyboru rozkładu log-logistycznego powyżej 10% nadal będzie stosować aktywną terapię, natomiast przy wybranym rozkładzie gamma jest to poniżej 6% chorych. Zatem ostatecznie podjęto konserwatywne założenie o

wyborze rozkładu gamma w analizie podstawowej. Pozostałe rozkłady zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

Podsumowując, w analizie podstawowej wartość PFS modelowano z wykorzystaniem rozkładu gamma, dla danych z badania *PREVAIL* obejmujących okres do 30 czerwca 2014, dla progresji utożsamianej z czasem od randomizacji do zaprzestania leczenia w I linii.

Dla ramienia AA przyjęto analogiczne założenie jak w przypadku modelowanie OS, tj. w analizie podstawowej przyjęto rozkład spójny z ramieniem ENZ (tj. gamma). W badaniu COU-AA-302 nie raportowano TTD, zatem progresja chorych została określona jedynie o krzywą rPFS, Dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano inne rozkłady, a także przyjęcie tej samej krzywej co w ramieniu ENZ.

7.1.4. Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia progresji

Prawdopodobieństwo przejścia ze **Stanu stabilnego** do **Stanu progresji** określono z wykorzystaniem danych z badania *PREVAIL*. Spośród 844 chorych, początkowo poddanych BSC, 721 chorych (85,4%) rozpoczęło terapię innym lekiem po zakończeniu leczenia. Z wykorzystaniem tych obserwacji określono prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia w II linii terapii.

Prawdopodobieństwo przerwania terapii w drugiej linii leczenia określono z wykorzystaniem danych o długości terapii (mediana długości terapii) docetakselem [39].

Tabela 3.
Prawdopodobieństwo przerwania terapii w *Stanie progresji*

Kolejna linia leczenia	Mediana czasu terapii [miesiące]	Prawdopodobieństwo przerwania terapii [tygodniowe]	Źródło
Stan progresji 1: Docetaxel	6,58 (9,5 cykli 21-dniowych)	0,024	TAX 327 [39]

7.1.5. Prawdopodobieństwa przejść między stanami

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

$$P = 1 - OS$$

Gdzie: P – omawiane prawdopodobieństwo; OS – prawdopodobieństwo przeżycia

Prawdopodobieństwo przejścia ze **Stanu stabilnego** do stanu **Progresja choroby** zostało zdefiniowane jako:

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

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

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

7.2. Analiza kosztów

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

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

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

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊕ koszty leczenia wspomagającego;
- ⊕ koszty opieki paliatywnej i terminalnej;
- ⊕ koszty kolejnych linii leczenia.

Wstępnie rozważano także koszty diagnostyki (rozpoznania choroby) oraz koszty stosowania agonisty lub antagonisty LHRH (u chorych niepoddanych kastracji chirurgicznej), lecz koszty te dla obu porównywanych technologii medycznych są takie same, więc jako koszty nieróżniące nie zostały uwzględnione. Rozważano także uwzględnienie kosztów leczenia działań niepożądanych, lecz w wyniku analizy danych z badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo zauważono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z octanem abirateronu jest porównywalna, natomiast działania niepożądane obserwować można częściej w grupie stosującej AA, przez co można przypuszczać, że profil bezpieczeństwa ENZ jest korzystniejszy niż AA. Zatem ostatecznie w analizie nie wyceniono kosztu działań niepożądanych.

7.2.1. Koszty terapii aktywnej w I linii leczenia – enzalutamid i octan abirateronu

Enzalutamid dostępny jest w Polsce w postaci produktu leczniczego Xtandi™ (40 mg x 112 kaps.). W analizie w wariantcie bez RSS uwzględniono aktualne ceny znajdujące się w Obwieszczeniu MZ [31].

W ramach RSS² Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do zapewnienia, ■■■■■

■■■■■

■■■■■ Podsumowanie charakterystyki kosztowej Xtandi™ przedstawiono w poniższej tabeli, jest ona właściwa dla obu rozpatrywanych perspektyw analizy.

Tabela 4.
Charakterystyka kosztowa produktu leczniczego Xtandi™ (40 mg x 112 kaps.) (PLN)

	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
Bez RSS	12 312,00	13 296,96	13 961,81
■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

*ceny efektywne, kalkulowane wstecznie z kosztu leku dla świadczeniodawców

Octan abirateronu jest obecnie finansowany w ramach *Obwieszenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Charakterystykę

² ang. *risk sharing scheme* – instrument dzielenia ryzyka

kosztową tego leku przedstawiono w tabeli poniżej. Wariant kosztu z RSS przedstawia wycenę leku na podstawie danych refundacyjnych z okresu styczeń - marzec 2018, natomiast wariant bez RSS to oficjalna cena leku znajdująca się na Obwieszczeniu MZ.

Tabela 5.
Charakterystyka kosztowa Zytiga® (PLN)

Substancja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
AA z RSS	6 042,33	6 525,71	6 852,00
AA bez RSS	12 400,00	13 392,00	14 061,60

Z powyższej tabeli wynika, że obecnie najbardziej uzasadnione jest oszacowanie, że realnie ponoszony przez NFZ koszt refundacji leku Zytiga® wynosi 6 852,00 PLN. Wielkość tę przyjęto w analizie podstawowej.

Dawkowanie obu leków przyjęto zgodnie z zapisami ChPL [8, 6], tj. w przypadku enzalutamidu -160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) dziennie, natomiast w przypadku AA – 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawane raz na dobę.

7.2.2. Koszt podania

W niniejszej analizie przyjęto, że przepisanie i podanie leków w tabletkach odbywać się będzie w ramach monitorowania, gdyż chorzy przyjmują te leki samodzielnie.

7.2.3. Koszt leków w II linii leczenia

W analizie przyjęto, że chorzy po niepowodzeniu terapii ENZ lub AA mogą otrzymać kolejną linię leczenia, tj. terapię docetakselem. Chemioterapia była podawana w dawce 75 mg/m² raz na trzy tygodnie. Zgodnie z Wytycznymi NICE [26] przyjęto, że leczenie docetakselem może trwać maksymalnie 10 cykli³ 21-dniowych.

³ Nie należy mylić z cyklami występującymi w modelu wykorzystanym w analizie ekonomicznej, w którym cykle miały długość 7-dni

W oszacowaniach uwzględniono koszt ważony udziałem leków na rynku refundacyjnym w przeliczeniu na 1 mg substancji na podstawie danych refundacyjnych z okresu styczeń - marzec 2018.

Tabela 6.
Koszt docetakselu uwzględniony w analizie (PLN)

Substancja	Koszt 1 mg (PLN)	Koszt dzienny (PLN)	Koszt w cyklu (tygodniowym) (PLN)
Docetaxel	0,76	5,44	38,08

Należy również pamiętać, że docetaxel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. Z tego względu w analizie uwzględniono koszty hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie, której wysokość oszacowano na 540,80 PLN – zgodnie z Zał. Nr 2 do Zarządzenia Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [46].

7.2.4. Koszt leczenia wspomagającego

Leczenie wspomagające stosowane przez chorych określono na podstawie wyników badania *PREVAIL*. Chorzy w badaniu stosowali leki przeciwhistaminowe, blokery receptora H2, leki przeciwwymiotne, kortykosteroidy, czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) oraz bifosfoniary. Przyjęto, że poza prednizonem, wszystkie leki wspomagające oraz terapie będą stosowane tak samo często przez chorych leczonych AA jak w przypadku chorych leczonych ENZ. Różnica w przypadku prednizonu wynika z faktu, że lek ten podawany jest obowiązkowo w przypadku podawania AA więc przyjmować go będzie 100% chorych. Odsetki chorych stosujących odpowiednie leczenie wspomagające przedstawiono w tabeli poniżej. Dodatkowo przedstawiono razem odsetki stosowanych technologii w ramach BSC w stanie braku aktywnej terapii (odsetki zaczerpnięte z badania *PREVAIL*) oraz w trakcie II linii leczenia docetakselem (odsetek chorych stosujących wybrane technologie zaczerpnięte z publikacji *NICE 2016* [30] oraz *NICE 2013* [29]).

Dodatkowo, zgodnie z zapisami Programu Lekowego, że chorzy mogą kontynuować leczenie hormonalne, uwzględniono stosowanie przez chorych analogów lub antagonistów LHRH (ang. *luteinizing-hormone-releasing hormone* – hormon uwalniający hormon luteinizujący). Ze względu na brak danych dotyczących jaki odsetek chorych rzeczywiście stosował dane leczenie przyjęto arbitralnie, że 100% chorych w obu ramionach (podczas aktywnego leczenia ENZ, AA lub docetakselem w kolejnej linii leczenia) kontynuowało leczenie jedną z następujących substancji czynnych: goseralina, leuprorelina, tryptorelina lub degareliks. Udziały poszczególnych technologii oszacowano na podstawie zrefundowanych dobowych dawek leków (DDD).

W badaniu *PREVAIL* chorzy mogli stosować lek antihistaminowy, tj. chlorfenaminę. Jednakże nie odnaleziono żadnej prezentacji (refundowanej lub nier refundowanej), która posiada jedynie tą substancję w swoim składzie. Zatem ze względu na brak możliwości oszacowania realnego kosztu odstąpiono od jego szacowania.

Tabela 7.
Odsetek chorych stosujących poszczególne leki, bądź świadczenia w ramach leczenia wspomagającego

7.2.4.1. 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®* [7] określono, że kwas zoledronowy (bisfosonian) 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 badaniu podawano leki zawierające chlorfenaminę, obecnie żaden produkt zawierający tę substancję nie jest refundowany. Zatem w niniejszej analizie nie wyceniano tego kosztu.

W przypadku blokerów receptora H₂ w analizie uwzględniono preparat zawierający ranitydynę. Dawkowanie ranitydyny określono na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Ranigast*® [5] 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 *PREVAIL* - uznając, że dawkowanie to nie różniło się znacząco od tego zaprezentowanego w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Atossa*® [4]. Założono, że dawka leku będzie wynosiła 8 mg dwa razy w tygodniu przez 5 dni.

Refundowanym czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) jest filgrastym. 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 danych z badania *PREVAIL* określono dawkowanie, na poziomie 300 µg dziennie przez 14 dni.

Wielkość DDD dla analogów/antagonistów LHRH przyjęto na podstawie dawkowania zamieszczonego w ChPL (goserelina, leuprorelina i triptorelina) lub ze strony WHO⁴ (degareliks). Ze względu na indywidualne dawkowanie nie uwzględniono tej technologii w poniższej tabeli (**Tabela 8**).

Prednizon jest obecnie finansowany w ramach *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*. Dawkowanie określono na podstawie *Programu lekowego*, badania *PREVAIL* oraz *Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga*® jako 10 mg na dobę.

W poniższej tabeli zaprezentowano podsumowanie dawkowania leków uwzględnionych w analizie.

⁴ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

Tabela 8.
Dawkowanie leków w ramach terapii BSC, uwzględnione w analizie

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Dawkowanie leku w cyklu tygodniowym (mg)
Kwas zoledronowy	4,00	4,00
Blokery receptora H2 (ranitydyna)	150,00	500,00
Leki przeciwwymiotne (ondansetron)	4,00	27,00
Korytkosteroidy (prednizon)	10,00	70,00
G-CSF (filgrastim)	300 µg	1400 µg

7.2.4.2. Ceny leków

Wszystkie leki, dla których w powyższym rozdziale (rozdział 7.2.4.1.) określono dawkowanie, są obecnie finansowane w ramach *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [31]. W oszacowaniach uwzględniono koszt ważony udziałem leków na rynku refundacyjnym w przeliczeniu za 1 mg substancji na podstawie danych refundacyjnych z okresu styczeń - marzec 2018. W perspektywie wspólnej natomiast brano pod uwagę koszt leków z Obwieszczenia MZ. Obliczenia przedstawiono w załączonym kalkulatorze. Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na dawkę oraz w cyklu.

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 9.
Koszt leków stosowanych w ramach terapii BSC, brany pod uwagę w analizie (PLN)

	Koszt jednorazowy		Koszt w cyklu tygodniowym	
	Wspólna	NFZ	Wspólna	NFZ
Kwas zoledronowy	1,94	1,94	13,56	13,56
Blokery receptora H2 (ranitydyna)	0,09	0,07	0,64	0,47
Leki przeciwwymiotne (ondansetron)	2,15	1,95	15,04	13,62
Korytkosteroidy (prednizon)	0,83	0,46	5,78	3,22
G-CSF (filgrastim)	14,65	14,65	102,53	102,53
Analogi/antagoniści LHRH	7,11	6,58	49,78	46,03

Zatem podsumowując, w analizie uwzględniono różne wyceny BSC w zależności od etapu terapii chorego. Zgodnie z przedstawionymi odsetkami chorych stosujących konkretne technologie w ramach BSC (**Tabela 7**) oraz ich wycen (**Tabela 9**). Tygodniowe koszty terapii BSC uwzględnione w analizie w perspektywie NFZ oraz wspólnej przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10.
Tygodniowe koszty leczenia wspomagającego w zależności od etapu terapii chorego, uwzględnione w analizie

7.2.5. Koszt monitorowania związanego ze stanem choroby

Na podstawie danych z badania PREVAIL określono częstotliwości wykonywanych wizyt i badań wskazanych u chorych w ramach monitorowania stanu zdrowia. Częstotliwości wykonywanych świadczeń zostały zróżnicowane ze względu na stan:

- ⊕ Leczenie ENZ przez pierwsze 3 miesiące;
- ⊕ Leczenie ENZ po 3 miesiącach;
- ⊕ Leczenie AA przez pierwsze 3 miesiące;
- ⊕ Leczenie AA po 3 miesiącach;
- ⊕ Leczenie docetakselem;
- ⊕ Stan paliatywny

W ramach każdego ze stanów możliwe było stosowanie poniższych świadczeń:

- ⊕ Diagnostyka w programie lekowym/ocena skuteczności chemioterapii
- ⊕ Wizyta ambulatoryjna;

- ⊕ Wizyta pielęgniarki;
- ⊕ Tomografia komputerowa;
- ⊕ Rezonans magnetyczny;
- ⊕ Elektrokardiogram;
- ⊕ Ultradźwięki;
- ⊕ Scyntygrafia całego ciała (układ kostny);
- ⊕ Morfologia krwi;
- ⊕ Próby wątrobowe;
- ⊕ Badania funkcjonowania nerek;
- ⊕ Badanie poziomu PSA.

Częstość i odsetek chorych stosujących powyższe świadczenia w poszczególnych stanach choroby zostały szczegółowo rozpisane w załączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym. Dla uproszczenia w niniejszym dokumencie przedstawiono tylko wycenę niniejszych świadczeń.

KOSZT DIAGNOSTYKI PROGRAMU LEKOWEGO I OCENY SKUTECZNOŚCI CHEMIOTERAPII

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 *Zał. Nr 1k do Zarządzenia Nr 125/2017/DGL* [44] roczny ryczałt takiej diagnostyki wynosi 2 758,08 PLN. Koszt jest finansowany przez płatnika publicznego (jednakowy w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej) i ponoszony jest zarówno przez chorych stosujących terapię ENZ jak i AA. W przypadku drugiej linii leczenia chorzy poddawani są ocenie skuteczności chemioterapii. Zgodnie z *Zał. Nr 4 do Zarządzenia Nr 54/2017/DGL* [46] roczny ryczałt takiej oceny wynosi 1 622,40 PLN (przy założeniu, że ocena będzie wykonywana średnio raz na dwa miesiące).

KOSZT WIZYTY AMBULATORYJNEJ

W analizie przyjęto, że jednorazowy koszt porady ambulatoryjnej chorego będzie rozliczane w ramach świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem

programu. Zgodnie z Zał. Nr 1k do Zarządzenia Nr 125/2017/DGL [44] koszt takiej wizyty wynosi 108,16 PLN.

KOSZT WIZYTY PIELEŃNIARKI

Koszt wizyty pielęgniarki środowiskowej jest kosztem zryczałtowanym i zależy od stawki kapitacyjnej. Tym samym każdy ośrodek wysyłający pielęgniarki do domu chorego ma zapewnioną stałą kwotę przeznaczoną na realizację opisywanego świadczenia. W związku z tym, koszt wizyty pokryty jest przez ośrodek wysyłający, a sama wizyta nie generuje kosztu dla systemu.

TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA

Koszt wykonania tomografii komputerowej wyceniono zgodnie z Zał. Nr 2 do Zarządzenia Nr 62/2017/DSOZ [47]. Przyjęto wartość kosztu świadczenia: TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym, tj. 415,00 PLN.

REZONANS MAGNETYCZNY

Koszt wykonania rezonansu magnetycznego wyceniono zgodnie z Zał. Nr 2 do Zarządzenia Nr 62/2017/DSOZ [47]. Przyjęto wartość kosztu z świadczenia: MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym, tj. 746,00 PLN.

ELEKTROKARDIOGRAM

Koszt wykonania świadczenia zaczerpnięto z Zał. Nr 4 do Zarządzenia Nr 62/2017/DGL i załącznika nr 7 do Zarządzenia Nr 62/2016/DGL [47] i wyceniono jako świadczenie W44 Świadczenie pierwszorazowe 5-go typu. W ramach niniejszego świadczenia można wykonać procedurę: 89.522 Elektrokardiogram z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem), zaś jej koszt to 70 PLN.

ULTRADŹWIĘKI

Zgodnie z Zał. Nr 1m do Zarządzenia Nr 130/2016/DSOZ [45] oraz Informatorem o umowach NFZ na 2017 rok [18] koszt świadczenia z zakresu fizjoterapii ambulatoryjnej: ultradźwięki miejscowe wynosi 6,06 PLN.

SCYNTYGRAFIA CAŁEGO CIAŁA (UKŁAD KOSTNY)

Koszt świadczenia zaczerpnięto z Zał. Nr 2 do Zarządzenia Nr 62/2017/DGL [47] i wynosi 377 PLN.

MORFOLOGIA KRWI

Świadczenie morfologii krwi 8-parametrowej należy rozliczać w ramach świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu. W analizie zgodnie z Zał. Nr 4 do Zarządzenia Nr 62/2017/DGL i załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 62/2016/DGL [47] przyjęto, że koszt takiego świadczenia wynosi 33,00 PLN.

PRÓBY WĄTROBOWE; BADANIA FUNKCJONOWANIA NEREK;

Koszt wykonania badań z zakresu oceny funkcjonowania wątroby i nerek przyjęto zgodnie z Zał. Nr 4 do Zarządzenia Nr 62/2017/DGL i załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 62/2016/DGL [47], jako koszt procedury W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, tj. 65,00 PLN.

BADANIE POZIOMU PSA

Badanie określające antygen swoisty dla stercza (PSA) całkowity zgodnie z definicją Zał. Nr 4 do Zarządzenia Nr 62/2017/DGL i załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 62/2016/DGL [47] powinno być rozliczane w ramach procedury W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, której jednorazowy koszt wynosi 33,00 PLN.

Podsumowując ostatecznie w analizie podstawowej przyjęto założenie, że wszystkie niezbędne świadczenia będą rozliczane w ramach ryczałtu diagnostyki programu lekowego oraz ryczałtu oceny skuteczności chemioterapii. Zatem przyjęto zestawione poniżej koszty związane z konkretnymi stanami leczenia. Tabela poniżej przedstawia tygodniowe koszty monitorowania z podziałem na stany zdrowia.

Tabela 11.

Tygodniowe koszty monitorowania chorych związane ze stanem choroby, uwzględnione w analizie podstawowej

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

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

Natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym przyjęto koszty świadczeń i częstości ich wykonywania z badania PREVAIL.

Tabela 12.

Tygodniowe koszty monitorowania chorych związane ze stanem choroby, uwzględnione w analizie wrażliwości

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

7.2.6. Koszt opieki terminalnej

W analizie przyjęto, że chorzy przez ostatnie 3 miesiące życia będą otrzymywać opiekę terminalną związaną z zaawansowanym stanem ich choroby. Świadczenia z zakresu opieki terminalnej i hospicyjnej wyceniono zgodnie z Zał. do zarządzenia Nr 83/2017/DSOZ Prezesa NFZ [48]. Na podstawie raportu NICE dla enzalutamidu we wskazaniu post chemo [28] przyjęto, że 50% chorych średnio przebywa 14 dni w hospicjum stacjonarnym, a 50% w oddziale medycyny paliatywnej. W Polsce oba pobyty rozliczane są tak samo, natomiast koszt jest zróżnicowany ze względu na sposób żywienia chorych. Zatem ostatecznie w

analizie jako dzienny koszt opieki paliatywnej uznano średnią z 3 świadczeń: osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo i jej wartość wynosi 432,23 PLN.

7.3. Jakość życia

W analizie podstawowej jakość życia chorych określono m.in. w oparciu o dane dotyczące jakości życia chorych zebrane w ramach badania *PREVAIL*. W badaniu tym w oparciu o kwestionariusz EQ-5D zbierano dane o jakości życia chorych w 1-szym, 13-tym, 25-tym i każdym kolejnym 12-tym tygodniu aż do wystąpienia progresji choroby.

W modelu, dla **Stanu stabilnego** choroby, w analizie podstawowej przyjęto wyjściową wartość jakości życia (użyteczności chorego) wynoszącą **0,844**. Była to początkowa wartość jakości życia uzyskana dla wszystkich chorych biorących udział w badaniu *PREVAIL* – liczba biorących udział w badaniu chorych to 1 673 osób, dla których wartość jakości życia w *baseline* wyniosła 0,844 [95% CI: 0,836-0,852]. Należy podkreślić, że ocena jakości życia była jednym z pobocznych celów badania *PREVAIL*, i w dotychczasowych publikacjach nie zostały wyszczególnione wyniki jej dotyczące. Wyżej przedstawione wartości należy rozumieć jako wyniki analizy *data on file*, która prawdopodobnie zostanie przedstawiona w kolejnych publikacjach dotyczących badania *PREVAIL*. Stanowi to jedno z ograniczeń analizy wskazanych w rozdziale 12.

W przypadku stanu progresji choroby w analizie, każdemu z podstanów progresji przypisano inną wartość jakości życia. W przypadku progresji choroby w rozpatrywanej populacji, wyniki odnalezionego w przeglądzie systematycznym badania *Wolff 2012* [43] oraz *Diels 2014* [13] stanowią najbardziej kompletne dane, zatem średnią ważoną z obu publikacji przyjęto w analizie podstawowej i wyniosła **0,658**. Natomiast dla stanu paliatywnego przyjęto wartość **0,5** z publikacji *Sandblom 2014* [37] (jako średnią z ostatnich 8 miesięcy życia).

Do stanu ZGON przypisano jakość życia wynoszącą **0**.

Tabela 13.
Wartości użyteczności w ramach analizy podstawowej

Stan paliatywny	Jakość życia	Źródło
Stan stabilny	0,844	PREVAIL]
Progresja choroby	0,658	Wolff 2012 [43] oraz Diels 2014 [13]]
Stan paliatywny	0,5	Sandblom 2014 [37]

W analizie wrażliwości przetestowano dwa inne zestawy użyteczności opracowane na podstawie publikacji odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań oceny jakości życia.

Tabela 14.
Wartości użyteczności testowane w ramach analizy wrażliwości

Stan paliatywny	Jakość życia – Zestaw 1	Źródło – Zestaw 1	Jakość życia – Zestaw 2	Źródło – Zestaw 2
Stan stabilny	0,81	Wolff 2012 [43]	0,83	Lloyd 2016 [20]
Progresja choroby	0,64	Wolff 2012 [43]	0,69	Lloyd 2016 [20]
Stan paliatywny	0,55	Färkkilä 2012 [16]	0,55	Färkkilä 2012 [16]

Dodatkowo model zawiera możliwość uwzględnienia jakości życia chorych w stanie progresji po II linii leczenia, ale w związku z przyjętymi założeniami w niniejszej analizie, taki stan nie był ostatecznie uwzględniany. Zgodnie w danymi z badania *PREVAIL* przyjęto, że chorzy leczeni aktywną terapią (ENZ lub AA) otrzymują dodatkowy uzysk jakości życia związany z tym leczeniem i wynosi on 0,022.

7.4. Dyskontowanie

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

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

7.5. Założenia i dane wejściowe

Model oparto o najlepsze dostępne dane oraz poczynione racjonalne założenia. Wartości parametrów modelu oraz ich źródło przedstawiono poniżej.

Tabela 15.
Wartości najważniejszych danych wejściowych do modelu

Parametr	Wartość prawdopodobna			Źródło
Stopa dyskonta kosztów	0,05			Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	0,035			Wytyczne AOTMiT
Liczba dni w roku	365,00			Założenie
Cykl (rok)	0,02			Założenie
Horyzont czasowy AE (w latach)	10,00			Założenie
Koszt ENZ z i bez RSS		Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Dane otrzymane od Zamawiającego
	Bez RSS	12 312,00	13 296,96	
	Z RSS	████████	████████	
Koszt AA		Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Obwieszczenie MZ i dane refundacyjne
	Substancja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	
	AA z RSS	6 042,33	6 525,71	
AA bez RSS	12 400,00	13 392,00	14 061,60	
Koszt docetakselu		Koszt 1 mg (PLN)	Koszt dzienny (PLN)	Rozdział 7.2.3
	Substancja	Koszt 1 mg (PLN)	Koszt dzienny (PLN)	
Docetaksel		0,76	5,44	Koszt w cyklu (tygodniowym) (PLN)
Koszt leczenia wspomagającego		████████	████████	Rozdział 7.2.4
	████████	████████	████████	
	████████	████████	████████	

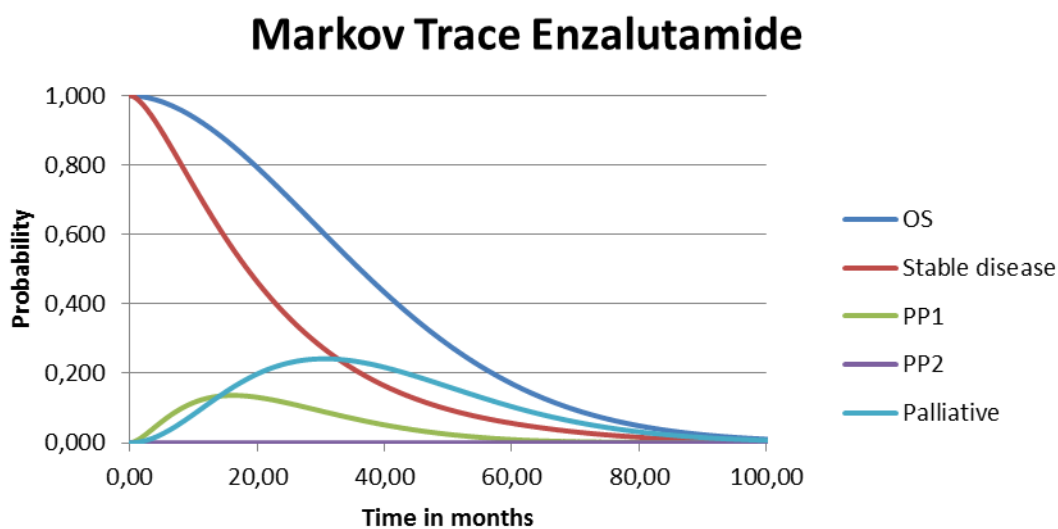
Parametr	Wartość prawdopodobna		Źródło
Koszt monitorowania			Rozdział 7.2.5
Jakość życia	Stan paliatywny	Jakość życia	Rozdział 7.3
	Progresja bez leczenia	0,844	
	Progresja choroby 1	0,658	
	Stan paliatywny	0,5	

8. Wyniki analizy

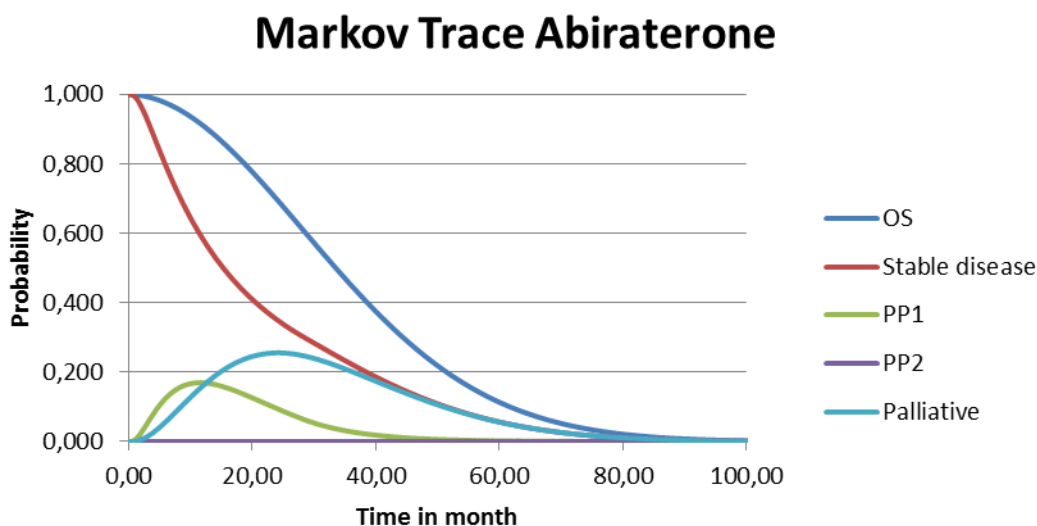
8.1. Efekty porównywanych terapii

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

Rysunek 4.
Prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych stanów u chorych stosujących terapię ENZ



Rysunek 5.
Prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych stanów u chorych stosujących terapię AA



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

Tabela 16.
Wyniki modelowania dotyczące OS i PFS dla porównywanych technologii medycznych

Wartość	ENZ	AA
Średnia wartość OS (miesiące)	39,1	36,0
Mediana wartości OS (miesiące)	36,1	33,8
Przeżycie po 1 roku	91%	91%
Przeżycie po 2 roku	72%	70%
Przeżycie po 3 roku	50%	46%
Przeżycie po 5 latach	17%	12%
Średnia wartość PFS (miesiące)	23,5	22,2
Mediana wartości PFS (miesiące)	18,5	15,4

8.2. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 17.
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora

Parametr	ENZ	AA
Koszty różniące (PLN) – wariant z RSS		
Koszty różniące (PLN) – wariant bez RSS		
Całkowity koszt różniący terapii	364 397,02	170 725,62
Koszt leków w chorobie stabilnej	339 528,80	146 982,93
Koszt leków po progresji	670,69	610,86
Koszt monitorowania w stanie PFS	5 106,48	4 824,65
Koszt monitorowania po progresji	546,78	498,00
Koszt monitorowanie w stanie paliatywnym	3 236,86	2 932,43
Koszt podania chemioterapii	3 175,09	2 891,88
Koszt BSC w stanie PFS	5 148,95	5 083,67
Koszt BSC po progresji	1 679,92	1 530,08
Koszt opieki terminalnej	5 303,43	5 371,12
Wynik zdrowotny		

Parametr	ENZ	AA
Całkowita wartość QALY	2,29	2,13
QALY w okresie PFS	1,633	1,543
QALY w okresie po progresji	0,227	0,205
QALY w okresie opieki paliatywnej	0,426	0,383
Całkowita wartość LY	3,08	2,86

W wyniku stosowania terapii ENZ oraz AA chorzy żyją 2,29 oraz 2,13 lat w pełnym zdrowiu. W przypadku uwzględnienia RSS średni koszt leczenia ENZ ponoszony przez płatnika publicznego na leczenie jednego chorego w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED]. Koszt leczenia AA wynosi 170 725,62 PLN.

Wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY.

Tabela 18.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszty inkrementalne (PLN) – wariant z RSS		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne (PLN) – wariant bez RSS		
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii	193 671,40	193 535,55

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Inkrementalny koszt leków w chorobie stabilnej	192 545,88	192 545,88
Inkrementalny koszt leków w po progresji	59,82	59,82
Inkrementalny koszt monitorowania w stanie PFS	281,83	281,83
Inkrementalny koszt monitorowania po progresji	48,78	48,78
Inkrementalny koszt monitorowanie w stanie paliatywnym	304,43	304,43
Inkrementalny koszt podania chemioterapii	283,22	283,22
Inkrementalny koszt BSC w stanie PFS	65,28	-82,97
Inkrementalny koszt BSC po progresji	149,85	162,25
Inkrementalny koszt opieki terminalnej	-67,69	-67,69
Inkrementalny wynik zdrowotny		
Inkrementalna całkowita wartość QALY	0,154	0,154
Inkrementalne QALY w okresie PFS	0,089	0,089
Inkrementalne QALY w okresie po progresji	0,022	0,022
Inkrementalne QALY w okresie opieki paliatywnej	0,043	0,043
Inkrementalna całkowita wartość LYG	0,222	0,222
Wynik analizy ekonomicznej		
Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY) bez RSS	1 255 726,41	1 254 845,55
Progowa CZN leku (analiza CUA) – wariant bez RSS	6 041,38	6 046,31

Zastosowanie u chorych ENZ wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują 0,154 roku życia w pełnym zdrowiu). Natomiast, koszt zastosowania ENZ jest wyższy niż koszt AA, co jest związane przede wszystkim z wydłużeniem czasu leczenia. Tym samym współczynnik ICUR w perspektywie płatnika publicznego oraz w wariacie z RSS przyjmuje wartość [REDACTED]. Progowa cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanej technologii wynosi [REDACTED] w perspektywie NFZ.

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej oraz wersji bez RSS jest analogiczne.

8.3. Analiza kosztów konsekwencji

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

Za konsekwencje przyjęto efekt zdrowotny w postaci łącznej liczby lat życia od momentu rozpoczęcia terapii do zgonu, skorygowanej o jakość życia chorego w tym okresie. Za koszty przyjęto całkowite koszty, ponoszone w następstwie stosowanych terapii. Otrzymane wyniki zdyskontowano i przedstawiono w poniższych tabelach w wariancie z uwzględnieniem / bez uwzględnienia RSS.

Tabela 19.

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania ENZ z AA, w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem / bez uwzględnienia RSS

	Koszt z RSS [PLN]	Koszt bez RSS [PLN]	QALY
Koszty różniące			
ENZ	██████████	364 397,02	2,29
AA	170 725,62	170 725,62	2,13
Wartości inkrementalne	██████████	193 671,40	0,154

Tabela 20.

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania ENZ z AA, w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem / bez uwzględnienia RSS

	Koszt z RSS [PLN]	Koszt bez RSS [PLN]	QALY
Koszty różniące			
ENZ	██████████	364 984,77	2,29
AA	171 449,22	171 449,22	2,13
Wartości inkrementalne	██████████	193 535,55	0,154

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

9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza progowa

9.1. Analiza wartości skrajnych

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.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne sposoby wyznaczania krzywych PFS oraz OS oraz kształtowania się leczenia w I oraz II linii leczenia.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli. Dodatkowo zestawiono wyniki analizy progowej oraz kalkulacji cen zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji i Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań (w sytuacji wystąpienia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 Ustawy) dla tych samych parametrów testowanych w analizie wrażliwości. Przedstawiono następujące ceny:

- ⊕ Cena zgodna z zapisami art. 13 ust. 3 *Ustawy* (koszt terapii ENZ vs koszt terapii AA)
 - ⊕ Cena zgodna z zapisami § 5, art. 6, pkt. 3 *Rozporządzenia* (CUR vs CUR)
 - ⊕ Cena progowa wynikająca z analizy CUA.
-

Tabela 21.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Uzasadnienie przyjętego rozkładu zmienności	Źródło
Koszt leku Zytiga z Obwieszczenia MZ	6 042,33	alter	13 392,00	Testowanie kosztu leku Zytiga® na podstawie danych z Obwieszczenia MZ. W wariantcie podstawowym koszt komparatora oszacowano na podstawie danych refundacyjnych.	<i>Dane refundacyjne [23], Obwieszczenie MZ [31]</i>
Wybór krzywych OS - ENZ	June 1 2014 IPCW Weibull	alter	June 1 2014 IPCW Gamma	Alternatywne warianty modelowania krzywych OS w ramieniu interwencji	Dane od Zamawiającego
		alter	June 1 2014 IPCW LogLogistic		
		alter	June 1 2014 2 stage Gamma		
		alter	June 1 2014 2 stage LogLogistic		
		alter	June 1 2014 2 stage Weibull		
		alter	June 1 2014 unadjusted Gamma (ITT)		
		alter	June 1 2014 unadjusted LogLogistic (ITT)		
		alter	June 1 2014 unadjusted Weibull (ITT)		
		alter	September 2013 IPCW Weibull		
		alter	September 2013 2 stage LogLogistic		
		alter	September 2013 2 stage Gamma		
		alter	September 2013 2 stage Weibull		
		alter	September 2013 Weibull maximized to placebo mortality probability (ITT)		
alter	September 2013 unadjusted Weibull (ITT)				

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Uzasadnienie przyjętego rozkładu zmienności	Źródło
Wybór krzywych OS - AA	Weibull from 302 (IA3)	alter	LogLogistic from 302 final cutoff	Alternatywne warianty modelowania krzywych OS w ramieniu komparatora	Dane od Zamawiającego
		alter	Gamma from 302 final cutoff		
		alter	Weibull from 302 final cutoff		
		alter	LogLogistic from 302 (IA3)		
		alter	Gamma from 302 (IA3)		
		alter	Assume equivalence to enzalutamide		
Wybór krzywych PFS - ENZ	TTD June 1 2014 Gamma	alter	TTD June 1 2014 Log-Logistic	Alternatywne warianty modelowania krzywych PFS w ramieniu interwencji	Dane od Zamawiającego
		alter	TTD June 1 2014 Log-Normal		
		alter	TTD June 1 2014 Weibull		
		alter	TTD September 2013 Weibull		
		alter	TTD September 2013 Gamma		
		alter	PFS September 2013 Weibull		
Wybór krzywych PFS - AA	Gamma from 302 (IA3)	alter	Log-Logistic from 302 (IA3)	Alternatywne warianty modelowania krzywych PFS w ramieniu komparatora	Dane od Zamawiającego
Obniżka jakości życia związana z działaniami niepożądanymi	Nie	alter	Tak	Testowanie wpływu działań niepożądanych na jakość życia pomimo uwzględnienia porównywanego profilu bezpieczeństwa terapii	Szczegółowe dane znajdują się w załączonym arkuszu kalkulacyjnym
Horyzont czasowy	10	min	5	Testowanie skrócenia horyzontu czasowego	Założenie

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Uzasadnienie przyjętego rozkładu zmienności	Źródło
Horyzont czasowy	10	max	15	Testowanie wydłużenia horyzontu czasowego	Założenie
Jakość życia	Zestaw podstawowy	alter	Zestaw 1 do AW	Testowanie alternatywnych zestawów użyteczności odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego	Tabela 14
Jakość życia	Zestaw podstawowy	alter	Zestaw 2 do AW		Tabela 14
Monitorowanie z PREVAIL	NIE	alter	TAK	Testowanie częstości wykonywania świadczeń z badania PREVAIL. W scenariuszu podstawowym koszty naliczane są z ryczałtu diagnostyki	Dane od Zamawiającego

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 23.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania enzalutamid vs octan abirateronu w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt różniący ENZ (PLN)	Koszt różniący AA (PLN)	Wynik zdrowotny ENZ (QALY)	Wynik zdrowotny AA (QALY)	ICUR (PLN/QALY)
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	364 397,02	170 725,62	2,29	2,13	1 255 726,41
Stopa dyskonta	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych			364 397,02	170 725,62	2,24	2,09	1 316 445,21
Stopa dyskonta	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych			385 436,95	180 949,35	2,40	2,23	1 179 720,41

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt różniący ENZ (PLN)	Koszt różniący AA (PLN)	Wynik zdrowotny ENZ (QALY)	Wynik zdrowotny AA (QALY)	ICUR (PLN/QALY)
Koszt leku Zytiga z Obwieszczenia MZ	6 356,78	alter	13 392,00	364 397,02	349 510,40	2,29	2,13	96 521,87
Wybór krzywych OS - ENZ	June 1 2014 IPCW Weibull	alter	June 1 2014 IPCW Gamma	362 815,70	170 725,62	2,26	2,13	1 519 217,97
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	June 1 2014 IPCW LogLogistic	368 052,03	170 725,62	2,55	2,13	466 470,54
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	June 1 2014 2 stage Gamma	364 930,49	170 725,62	2,25	2,13	1 573 823,88
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	June 1 2014 2 stage LogLogistic	367 267,92	170 725,62	2,47	2,13	576 078,00
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	June 1 2014 2 stage Weibull	362 815,78	170 725,62	2,21	2,13	2 325 401,53
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	June 1 2014 unadjusted Gamma (ITT)	363 216,99	170 725,62	2,24	2,13	1 707 030,23
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	June 1 2014 unadjusted LogLogistic (ITT)	367 635,70	170 725,62	2,51	2,13	523 664,87
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	June 1 2014 unadjusted Weibull (ITT)	363 320,54	170 725,62	2,25	2,13	1 682 809,85
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	September 2013 IPCW Weibull	359 516,37	170 725,62	2,17	2,13	5 218 869,11

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt różniący ENZ (PLN)	Koszt różniący AA (PLN)	Wynik zdrowotny ENZ (QALY)	Wynik zdrowotny AA (QALY)	ICUR (PLN/QALY)
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	September 2013 2 stage LogLogistic	367 405,29	170 725,62	2,48	2,13	557 811,43
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	September 2013 2 stage Gamma	346 188,81	170 725,62	2,02	2,13	Dominacja
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	September 2013 2 stage Weibull	359 493,65	170 725,62	2,15	2,13	8 823 894,39
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	September 2013 Weibull maximized to placebo mortality probability (ITT)	359 662,45	170 725,62	2,16	2,13	6 497 042,60
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	September 2013 unadjsed Weibull (ITT)	359 662,45	170 725,62	2,16	2,13	6 497 042,60
Wybór krzywych OS - AA	Weibull from 302 (IA3)	alter	LogLogistic from 302 final cutoff	364 397,02	192 839,33	2,29	2,50	Dominacja
Wybór krzywych OS – AA		alter	Gamma from 302 final cutoff	364 397,02	189 153,06	2,29	2,44	Dominacja
Wybór krzywych OS - AA		alter	Weibull from 302 final cutoff	364 397,02	181 317,59	2,29	2,33	Dominacja
Wybór krzywych OS - AA		alter	LogLogistic from 302 (IA3)	364 397,02	192 224,61	2,29	2,49	Dominacja

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt różniący ENZ (PLN)	Koszt różniący AA (PLN)	Wynik zdrowotny ENZ (QALY)	Wynik zdrowotny AA (QALY)	ICUR (PLN/QALY)	
Wybór krzywych OS - AA		alter	Gamma from 302 (IA3)	364 397,02	183 851,12	2,29	2,35	Dominacja	
Wybór krzywych OS - AA		alter	Assume equivalence to enzalutamide	364 397,02	177 437,12	2,29	2,27	13 007 561,82	
Wybór krzywych PFS - ENZ	TTD June 1 2014 Gamma	alter	TTD June 1 2014 Log-Logistic	376 864,16	170 725,62	2,31	2,13	1 168 000,88	
Wybór krzywych PFS - ENZ		alter	TTD June 1 2014 Log-Normal	378 400,03	170 725,62	2,31	2,13	1 161 123,22	
Wybór krzywych PFS - ENZ		alter	TTD June 1 2014 Weibull	355 398,44	170 725,62	2,27	2,13	1 333 652,13	
Wybór krzywych PFS - ENZ		alter	TTD September 2013 Weibull	353 771,87	170 725,62	2,27	2,13	1 350 406,23	
Wybór krzywych PFS - ENZ		alter	TTD September 2013 Gamma	373 175,19	170 725,62	2,30	2,13	1 190 154,78	
Wybór krzywych PFS - ENZ		alter	PFS September 2013 Weibull	373 146,96	170 725,62	2,30	2,13	1 185 016,35	
Wybór krzywych PFS - AA		Gamma from 302 (IA3)	alter	Log-Logistic from 302 (IA3)	364 397,02	168 240,77	2,29	2,12	1 195 996,57
Wybór krzywych PFS - AA			alter	Log-Normal from 302 (IA3)	364 397,02	170 056,56	2,29	2,13	1 239 294,78

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt różniący ENZ (PLN)	Koszt różniący AA (PLN)	Wynik zdrowotny ENZ (QALY)	Wynik zdrowotny AA (QALY)	ICUR (PLN/QALY)
Wybór krzywych PFS - AA		alter	Weibull from 302 (IA3)	364 397,02	164 590,23	2,29	2,11	1 123 805,07
Wybór krzywych PFS - AA		alter	Assume equivalence to enzalutamide	364 397,02	177 710,00	2,29	2,16	1 501 339,63
Disutilities związane z DN	Nie	alter	Tak	364 397,02	170 725,62	2,27	2,12	1 272 869,06
Horyzont czasowy	10,00	min	5,00	352 792,73	166 106,62	2,17	2,07	1 741 798,60
Horyzont czasowy	10,00	max	15,00	364 425,48	170 727,99	2,29	2,13	1 253 879,75
Jakość życia	Zestaw podstawowy	alter	Zestaw 1 do AW	364 397,02	170 725,62	2,26	2,10	1 253 266,56
Jakość życia	Zestaw podstawowy	alter	Zestaw 2 do AW	364 397,02	170 725,62	2,32	2,16	1 222 655,44
Monitorowanie z PREVAIL	NIE	alter	TAK	366 903,81	176 966,86	2,29	2,13	1 231 512,96

Tabela 24.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania enzalutamid vs octan abirateronu w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej

Tabela 25.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania enzalutamid vs octan abirateronu w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt różniący ENZ (PLN)	Koszt różniący AA (PLN)	Wynik zdrowotny ENZ (QALY)	Wynik zdrowotny AA (QALY)	ICUR (PLN/QALY)
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	364 984,77	171 449,22	2,29	2,13	1 254 845,55
Stopa dyskonta	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych			364 984,77	171 449,22	2,24	2,09	1 315 521,76
Stopa dyskonta	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych			386 060,31	181 713,33	2,40	2,23	1 178 909,10
Koszt leku Zytiga z Obwieszczenia MZ	6 356,78	alter	13 392,00	364 984,77	350 234,00	2,29	2,13	95 641,02
Wybór krzywych OS - ENZ	June 1 2014 IPCW Weibull	alter	June 1 2014 IPCW Gamma	363 400,03	171 449,22	2,26	2,13	1 518 116,48

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt różniący ENZ (PLN)	Koszt różniący AA (PLN)	Wynik zdrowotny ENZ (QALY)	Wynik zdrowotny AA (QALY)	ICUR (PLN/QALY)
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	June 1 2014 IPCW LogLogistic	368 659,02	171 449,22	2,55	2,13	466 194,89
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	June 1 2014 2 stage Gamma	365 513,11	171 449,22	2,25	2,13	1 572 681,42
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	June 1 2014 2 stage LogLogistic	367 866,72	171 449,22	2,47	2,13	575 712,21
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	June 1 2014 2 stage Weibull	363 393,23	171 449,22	2,21	2,13	2 323 632,21
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	June 1 2014 unadjusted Gamma (ITT)	363 799,14	171 449,22	2,24	2,13	1 705 775,84
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	June 1 2014 unadjusted LogLogistic (ITT)	368 238,74	171 449,22	2,51	2,13	523 344,25
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	June 1 2014 unadjusted Weibull (ITT)	363 902,91	171 449,22	2,25	2,13	1 681 575,82
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	September 2013 IPCW Weibull	360 087,65	171 449,22	2,17	2,13	5 214 658,23
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	September 2013 2 stage LogLogistic	368 005,85	171 449,22	2,48	2,13	557 462,47
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	September 2013 2 stage Gamma	346 734,56	171 449,22	2,02	2,13	Dominacja

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt różniący ENZ (PLN)	Koszt różniący AA (PLN)	Wynik zdrowotny ENZ (QALY)	Wynik zdrowotny AA (QALY)	ICUR (PLN/QALY)
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	September 2013 2 stage Weibull	360 062,31	171 449,22	2,15	2,13	8 816 651,78
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	September 2013 Weibull maximized to placebo mortality probability (ITT)	360 232,41	171 449,22	2,16	2,13	6 491 759,29
Wybór krzywych OS - ENZ		alter	September 2013 unadjusted Weibull (ITT)	360 232,41	171 449,22	2,16	2,13	6 491 759,29
Wybór krzywych OS - AA	Weibull from 302 (IA3)	alter	LogLogistic from 302 final cutoff	364 984,77	193 645,16	2,29	2,50	Dominacja
Wybór krzywych OS - AA		alter	Gamma from 302 final cutoff	364 984,77	189 945,22	2,29	2,44	Dominacja
Wybór krzywych OS - AA		alter	Weibull from 302 final cutoff	364 984,77	182 082,37	2,29	2,33	Dominacja
Wybór krzywych OS - AA		alter	LogLogistic from 302 (IA3)	364 984,77	193 028,07	2,29	2,49	Dominacja
Wybór krzywych OS - AA		alter	Gamma from 302 (IA3)	364 984,77	184 623,31	2,29	2,35	Dominacja
Wybór krzywych OS - AA		alter	Assume equivalence to enzalutamide	364 984,77	178 188,81	2,29	2,27	12 996 155,05
Wybór krzywych OS - AA		alter	Assume equivalence to enzalutamide	364 984,77	178 188,81	2,29	2,27	12 996 155,05

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt różniący ENZ (PLN)	Koszt różniący AA (PLN)	Wynik zdrowotny ENZ (QALY)	Wynik zdrowotny AA (QALY)	ICUR (PLN/QALY)
Wybór krzywych PFS - ENZ	TTD June 1 2014 Gamma	alter	TTD June 1 2014 Log-Logistic	377 456,33	171 449,22	2,31	2,13	1 167 256,23
Wybór krzywych PFS - ENZ		alter	TTD June 1 2014 Log-Normal	378 990,83	171 449,22	2,31	2,13	1 160 380,76
Wybór krzywych PFS - ENZ		alter	TTD June 1 2014 Weibull	355 984,50	171 449,22	2,27	2,13	1 332 658,86
Wybór krzywych PFS - ENZ		alter	TTD September 2013 Weibull	354 357,25	171 449,22	2,27	2,13	1 349 386,57
Wybór krzywych PFS - ENZ		alter	TTD September 2013 Gamma	373 767,07	171 449,22	2,30	2,13	1 189 380,43
Wybór krzywych PFS - ENZ		alter	PFS September 2013 Weibull	373 742,67	171 449,22	2,30	2,13	1 184 267,64
Wybór krzywych PFS - AA	Gamma from 302 (IA3)	alter	Log-Logistic from 302 (IA3)	364 984,77	168 959,57	2,29	2,12	1 195 197,55
Wybór krzywych PFS - AA		alter	Log-Normal from 302 (IA3)	364 984,77	170 779,14	2,29	2,13	1 238 434,91
Wybór krzywych PFS - AA		alter	Weibull from 302 (IA3)	364 984,77	165 305,17	2,29	2,11	1 123 089,65
Wybór krzywych PFS - AA		alter	Assume equivalence to enzalutamide	364 984,77	178 461,13	2,29	2,16	1 500 025,74

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt różniący ENZ (PLN)	Koszt różniący AA (PLN)	Wynik zdrowotny ENZ (QALY)	Wynik zdrowotny AA (QALY)	ICUR (PLN/QALY)
Disutilities związane z DN	Nie	alter	Tak	364 984,77	171 449,22	2,27	2,12	1 271 976,18
Horyzont czasowy	10,00	min	5,00	353 364,82	166 814,84	2,17	2,07	1 740 528,56
Horyzont czasowy	10,00	max	15,00	365 013,26	171 451,60	2,29	2,13	1 253 000,48
Jakość życia	Zestaw podstawowy	alter	Zestaw 1 do AW	364 984,77	171 449,22	2,26	2,10	1 252 387,44
Jakość życia	Zestaw podstawowy	alter	Zestaw 2 do AW	364 984,77	171 449,22	2,32	2,16	1 221 797,79
Monitorowanie z PREVAIL	NIE	alter	TAK	367 491,55	177 690,46	2,29	2,13	1 230 632,11

Tabela 26.

Wyniki analizy progowej dla porównania enzalutamid vs octan abirateronu w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego

T		■		■	■	■
T		■		■	■	■
T		■		■	■	■
T		■		■	■	■
T		■		■	■	■
T		■		■	■	■
T		■		■	■	■
T		■		■	■	■
T		■		■	■	■

T		■		■	■	■
T		■		■	■	■
T		■		■	■	■
T		■		■	■	■
T		■		■	■	■
T	T	■		■	■	■
T		■		■	■	■
T		■		■	■	■
T		■		■	■	■

Tabela 27.

Wyniki analizy progowej dla porównania enzalutamid vs octan abirateronu w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana – analiza ekonomiczna

T		■		■	■	■	
T		■		■	■	■	
T		■		■	■	■	
T		■		■	■	■	
T		■			■	■	■
T		■		■	■	■	■
T		■		■	■	■	
T		■		■	■	■	
T		■		■	■	■	

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

№	Opis choroby	Opis leczenia		Wzrost	Waga	CIężar ciała
1		1	2			
2		1	2			
3		1	2			
4		1	2			
5		1	2			
6		1	2			
7		1	2			
8		1	2			
9		1	2			
10		1	2			
11		1	2			
12		1	2			
13		1	2			
14		1	2			
15		1	2			
16		1	2			
17		1	2			
18		1	2			
19		1	2			
20		1	2			
21		1	2			
22		1	2			
23		1	2			
24		1	2			
25		1	2			
26		1	2			
27		1	2			
28		1	2			
29		1	2			
30		1	2			
31		1	2			
32		1	2			
33		1	2			
34		1	2			
35		1	2			
36		1	2			
37		1	2			
38		1	2			
39		1	2			
40		1	2			
41		1	2			
42		1	2			
43		1	2			
44		1	2			
45		1	2			
46		1	2			
47		1	2			
48		1	2			
49		1	2			
50		1	2			

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

Tabela 29.
Wyniki analizy progowej dla porównania enzalutamid vs octan abirateronu w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry⁵:

- ⊕ Koszt leku Zytiga z Obwieszczenia MZ;
- ⊕ Wybór innych krzywych parametrycznych OS w ramieniu ENZ;
- ⊕ Wybór innych krzywych parametrycznych OS w ramieniu AA;
- ⊕ 5-letni horyzont czasowy.

Należy zwrócić uwagę, że w niniejszej analizie wynik ICUR jest bardzo wrażliwy nawet na najdrobniejsze zmiany parametrów, zatem bardziej rzetelnym wynikiem wpływu zmian parametrów modelu zdaje się być cena progowa (jak i cena zgodna z art. 13.). W przedstawionych powyżej tabelach widać, że zakres ich zmienności jest niewielki w porównaniu do wyniku ICUR. Taka rozbieżność wyników jest przede wszystkim podyktowana wielkością uzysku QALY (wartość inkrementalna poniżej 0,5), która w takim przypadku ma zwielokrotniony wpływ na wynik ICUR.

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

10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna	Rozkład	Opis zmiennej	Źródło danych
---------	---------	---------------	---------------

Zmienna	Rozkład	Opis zmiennej	Źródło danych
patients_receiving_2nd_line_tr_enza_arm	Beta	Pacjenci otrzymujący drugą linię leczenia z ramienia enzalutamidu	Dane od zamawiającego
patients_receiving_2nd_line_tr_abi_arm	Beta	Pacjenci otrzymujący drugą linię leczenia z ramienia abirateronu	Dane od zamawiającego
median_tr_duration_1st_or_2nd_line_docetaxel	Log-normalny	Mediana czasu trwania leczenia pierwszej lub drugiej linii leczenia docetakselem	Dane od zamawiającego
u_Stable_Disease	Beta	Jakość życia w przypadku choroby stabilnej	Dane od zamawiającego
u_Post_Progression1	Beta	Jakość życia po progresji 1	Dane od zamawiającego
u_Post_Progression2	Beta	Jakość życia po progresji 2	Dane od zamawiającego
u_Palliative_Care	Beta	Jakość życia w przypadku opieki paliatywnej	Dane od zamawiającego
int_OS_Enza_Weibull_june_1_cutoff_IPCW	Wielowymiarowy-normalny	Parametry dopasowania krzywych parametrycznych do danych Kaplana Meiera	Dane od zamawiającego
scale_OS_Enza_Weibull_june_1_cutoff_IPCW	Wielowymiarowy-normalny		Dane od zamawiającego
int_OS_Abi_Weibull	Wielowymiarowy-normalny		Dane od zamawiającego
scale_OS_Abi_Weibull	Wielowymiarowy-normalny		Dane od zamawiającego
int_TTD_Enza_Gamma_june_1_cutoff	Wielowymiarowy-normalny		Dane od zamawiającego
scale_TTD_Enza_Gamma_june_1_cutoff	Wielowymiarowy-normalny		Dane od zamawiającego
shape_TTD_Enza_Gamma_june_1_cutoff	Wielowymiarowy-normalny		Dane od zamawiającego
int_PFS_Abi_Gamma	Wielowymiarowy-normalny		Dane od zamawiającego
scale_PFS_Abi_Gamma	Wielowymiarowy-normalny		Dane od zamawiającego
shape_PFS_Abi_Gamma	Wielowymiarowy-normalny		Dane od zamawiającego

Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładów: beta, log-normalny, wielowymiarowy-normalny. O wyborze rozkładu zdecydowała charakterystyka testowanych zmiennych.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli poniżej w obliczeniach uwzględniono wyniki symulacji, które nie były zdominowane (tj. dla których ICUR był dodatni).

Tabela 31.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

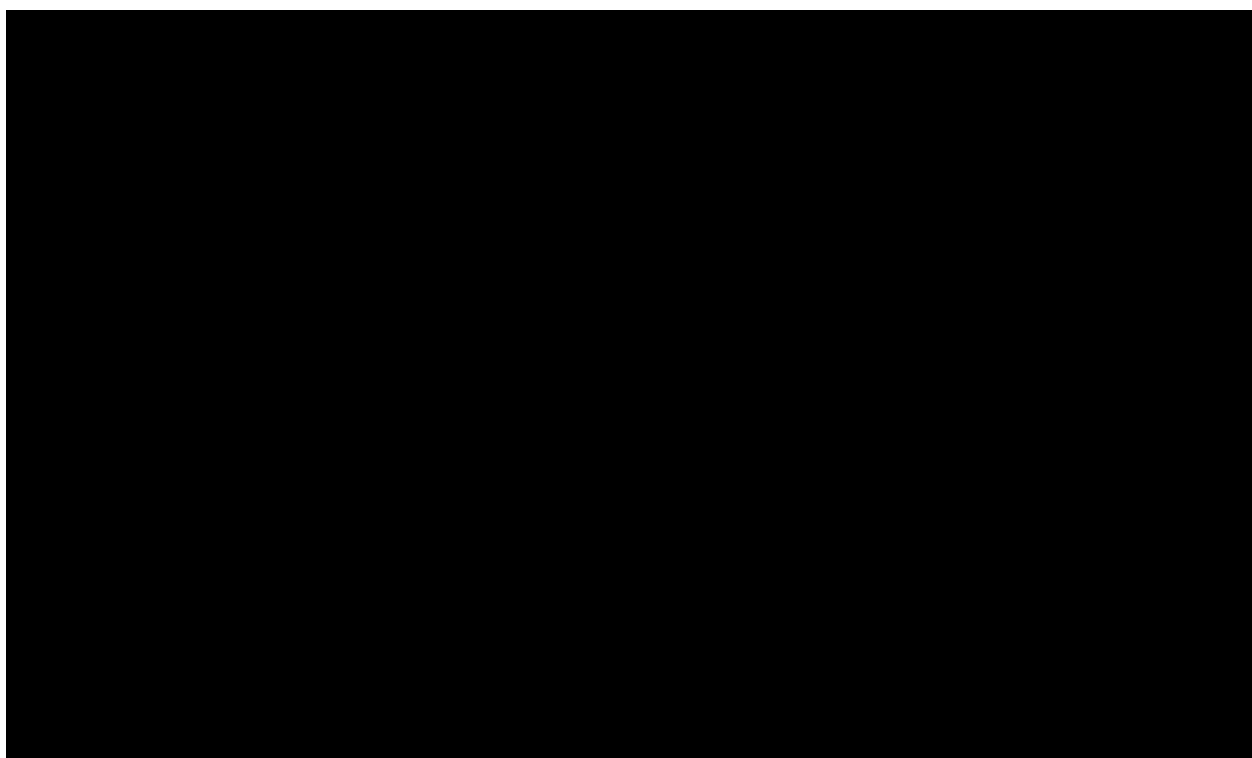
Podkreślić należy, że w symulacji koszt i wartość ICUR terapii ENZ były niższe niż uzyskane w analizie podstawowej wartości kosztu i ICUR dla terapii AA.

10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

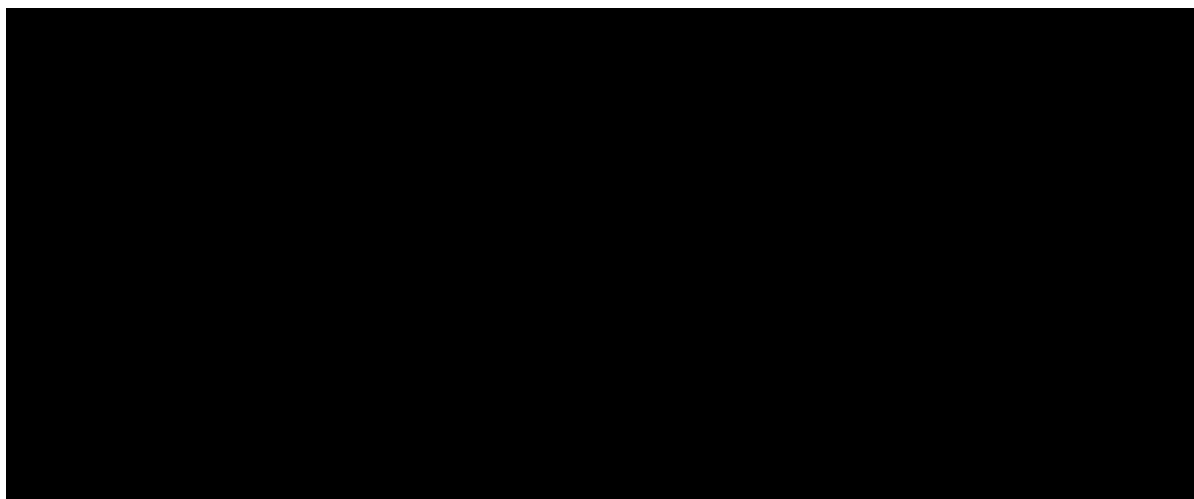
Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

Rysunek 6.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości



Rysunek 7.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla enzalutamidu względem octanu abirateronu



11. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

11.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości i scenariuszy) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 32.).

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu.

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 5 analiz ekonomicznych, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku ENZ. Szczegółowy opis odnalezionych publikacji znajduje się w rozdziale 15.2.5.

Żadna z odnalezionych analiz nie przedstawiała wyników dla populacji polskiej, do tego występowały rozbieżności ze względu na metodykę (np. stosowanie sekwencyjne leków). Najbardziej zbliżoną analizę ekonomiczną przedstawiono w publikacji NICE [27], w której zaprezentowano model oparty na podobnych założeniach, tj. wynikach z badania PREVAIL, 10-letnim horyzoncie czasowym, zestaw jakości życia przyjęty w analizie podstawowej, zużycie zasobów odnośnie monitorowania i BSC.

Jednakże ze względu na różnicę w kosztach (model w publikacji NICE uwzględniał koszty specyficzne dla brytyjskiego systemu zdrowia) trudno odnieść wyniki do niniejszej analizy.

11.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej nie odnaleziono badań pozwalających na dokonanie oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

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

przedział ich wartości. Wykorzystane w modelu parametry oraz uzasadnienie zakresu ich zmienności przedstawiono w rozdziale 7.5.

Analizie wrażliwości poddano wyniki analizy kosztów-konsekwencji oraz analizy CUA. Wyniki przedstawiono w podziale na perspektywy: płatnika publicznego oraz wspólną. W przypadku większości parametrów zmiana ich wartości w zakresie uznanym za realny nie zmienia wyników o więcej niż 10%.

Istotny wpływ na wynik ma przede wszystkim wybór modelowania krzywej OS w ramieniu ENZ, a także AA. W analizie podstawowej zdecydowano się jednak zastosować tę samą metodę do obu porównywanych opcji terapeutycznych, która jest zalecana przez NICE.

12. Ograniczenia i założenia

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

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami określono na podstawie danych z badania *PREVAIL*. Pierwsze wyniki tego badania dotyczyły okresu (od września 2010) do 16 września 2013. Po tym okresie zaprzestano zaślepienia badania i kontynuowano zbieranie dodatkowych danych do 30 czerwca 2014. Autorzy pierwotnej wersji modelu uwzględnili wszelkie zebrane dane, w niektórych przypadkach wykorzystując również dane bardziej szczegółowe niż przedstawione w dotychczasowych publikacjach wykonując analizę *data on file*.

Ocena jakości życia w formie EQ-5D była jednym z drugorzędowych punktów końcowych badania *PREVAIL*, ale w dotychczasowych publikacjach nie zostały wyszczególnione wyniki jej dotyczące. Uzyskane w wyniku analizy *data on file* wartości zostały uwzględnione w przypisanych do Stanu stabilnego wartościach jakości życia.

Modelowanie wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym przyjmując, że dożywotni horyzont czasowy zawiera się w okresie 10 lat. Z poczynionego modelowania wynika, że prawdopodobieństwo przeżycia dłuższego okresu jest mniejsze niż 0,2%.

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

Założono, że enzalutamid w postaci leku Xtandi™ będzie dostępny w ramach istniejącego *Programu lekowego*.

Przyjęto, że rok ma 365 dni.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

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

W perspektywie płatnika publicznego inkrementalne koszty związane z zastąpieniem obecnie stosowanej technologii przez enzalutamid wynoszą z / bez uwzględnienia RSS odpowiednio [REDACTED] / 1 256 tys. PLN.

W perspektywie wspólnej inkrementalne koszty związane z zastąpieniem obecnie stosowanej technologii przez enzalutamid wynoszą z / bez uwzględnienia RSS odpowiednio [REDACTED] / 1 255 tys. PLN.

Wykonano analizę progową, która wykazała, że ICUR nie przekroczy przyjętego w Polsce progu opłacalności, kiedy cena zbytu netto za opakowanie leku Xtandi™ wyniesie:

- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED].

Wyższe koszty terapii z zastosowaniem enzalutamidu są generowane przede wszystkim przez dłuższy czas chorych w stanie PFS, co wiąże się z dłuższym podawaniem leku. Umożliwienie leczenia enzalutamidem będzie stanowiło wprowadzenie nowego standardu w leczeniu rozpatrywanej populacji, prowadząc do wyższych efektów zdrowotnych – dłuższego przeżycia całkowitego i dłuższego przeżycia bez progresji. Z tego względu należy uznać, że finansowanie terapii enzalutamidem w ramach *Programu lekowego* jest **zasadne**.

14. Dyskusja

W przypadku większości parametrów modelu, rozpatrywane w analizie wrażliwości zmiany ich wartości w zakresie uznanym za możliwy do zaistnienia nie zmieniają wyników o więcej niż 10%. Należy zwrócić uwagę, że w niniejszej analizie wynik ICUR jest bardzo wrażliwy nawet na najdrobniejsze zmiany parametrów, zatem bardziej rzetelnym wynikiem wpływu zmian parametrów modelu zdaje się być cena progowa (jak i cena zgodna z art. 13.). Zakres

ich zmienności jest niewielki w porównaniu do wyniku ICUR. Taka rozbieżność wyników jest przede wszystkim podyktowana wielkością uzysku QALY (wartość inkrementalna poniżej 0,5), która w takim przypadku ma zwielokrotniony wpływ na wynik ICUR.

Istotny wpływ na wynik miałyby również modelowanie wartości OS dla ENZ z uwzględnieniem korekty dla wpływu „przełączania” chorych na inne terapie, nie metodą IPCW, a metodą dwu-stopniową. W analizie podstawowej zdecydowano się jednak zastosować tę samą metodę do obu porównywanych opcji terapeutycznych, która jest zalecana przez NICE. Ponadto, warto przypomnieć, że rozkład Weibulla wykorzystany w modelowaniu OS wykazywał dobre dopasowanie według kryteriów informacyjnych AIC i BIC, a przy tym jest to rozkład prosty i powszechnie stosowany w analizach HTA.

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 wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 5 analiz ekonomicznych, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku ENZ. Szczegółowy opis odnalezionych publikacji znajduje się w rozdziale 15.2.5.

Żadna z odnalezionych analiz nie przedstawiała wyników dla populacji polskiej, do tego występowały rozbieżności ze względu na metodykę (np. stosowanie sekwencyjne leków). Najbardziej zbliżoną analizę ekonomiczną przedstawiono w publikacji NICE [27], w której zaprezentowano model oparty na podobnych założeniach, tj. wynikach z badania PREVAIL, 10-letnim horyzoncie czasowym, zestaw jakości życia przyjęty w analizie podstawowej, zużycie zasobów odnośnie monitorowania i BSC.

Jednakże ze względu na różnicę w kosztach (model w publikacji NICE uwzględniał koszty specyficzne dla brytyjskiego systemu zdrowia) trudno odnieść wyniki do niniejszej analizy. Jednakże patrząc na same wyniki zdrowotne należy zauważyć, że wygenerowane wyniki uzyskanego QALY są zbieżne z wynikami niniejszej analizy.

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

W przeglądzie tym, zwracano szczególną uwagę na jakość życia mierzoną za pomocą EQ-5D.

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

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 33.

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

Data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2017

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

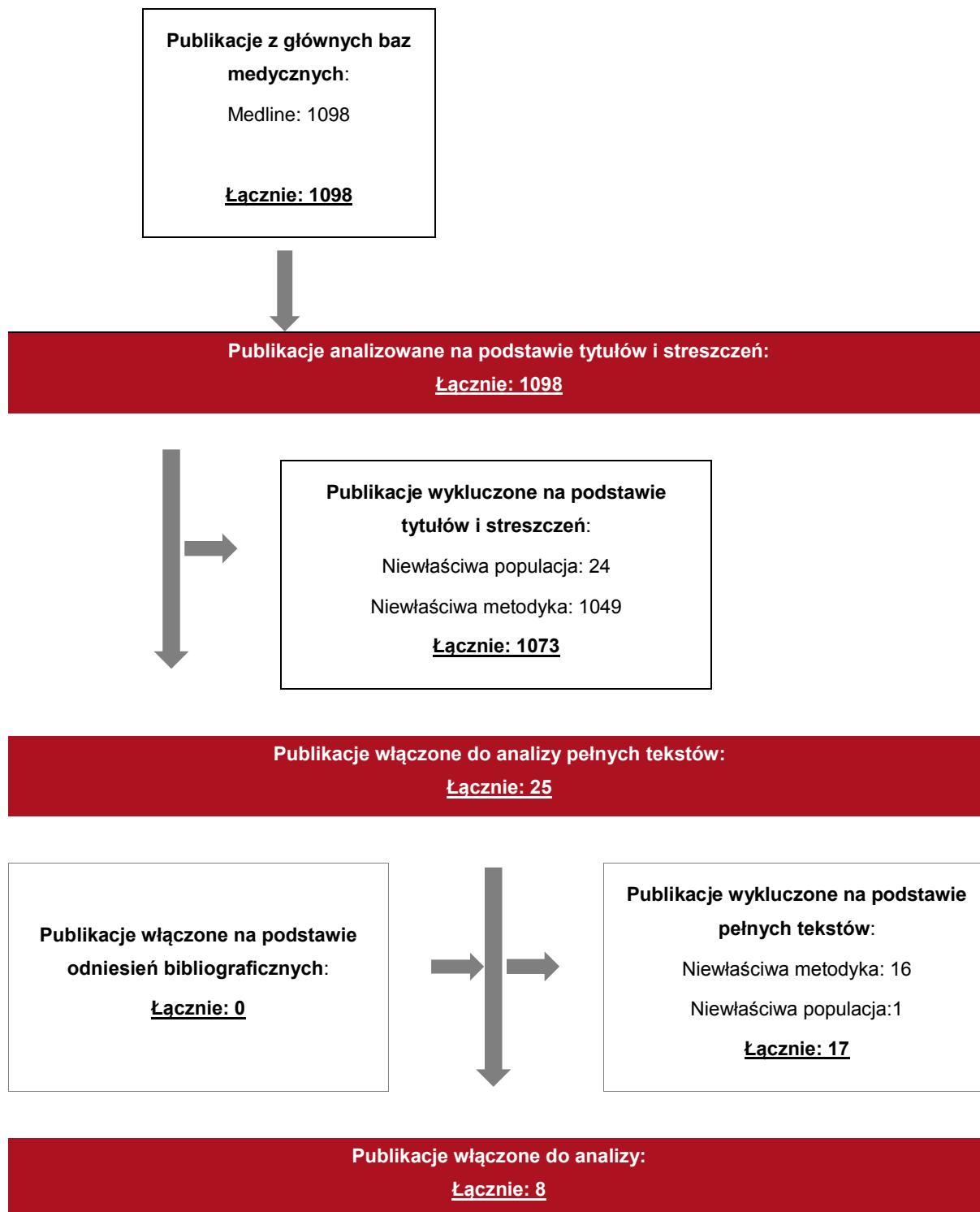
15.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 8.

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



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

W wyniku przeszukiwania bazy Pubmed odnaleziono 1098 publikacji w formie tytułów i abstraktów, ponadto we włączonym w *Analizie klinicznej* badaniu, zebrano dane o jakości życia chorych.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów włączono 25 publikacji do analizy pełnych tekstów. Po przeprowadzeniu selekcji na podstawie pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 8 publikacji do oceny jakości życia w rozpatrywanej populacji. Dodatkowo do analizy jakości życia włączono dane otrzymane od Zamawiającego dotyczące jakości życia chorych zebrane podczas badania PREVAIL (data on file).

15.1.5. Metodyka i wyniki włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 8 publikacji do oceny jakości życia chorych:

- ⊕ na podstawie 5 z powyższych publikacji możliwe było wnioskowanie o jakości życia w Stanie stabilnym modelu: *PREVAIL*, *Martin 2013*, *Booth 2014*, *Torvinen 2013*; *Devil 2017*;
- ⊕ w 2 publikacji przedstawiono dane na podstawie, których możliwe jest racjonalne przyporządkowanie jakości życia wszystkim podstanom progresji (**Progresja bez leczenia, Progresja choroby 1, Progresja choroby 2**) *Wolff 2012*; *Lloyd 2016*
- ⊕ w 4 publikacjach przedstawiono dane pozwalające na określenie jakości życia w **Stanie paliatywnym**: *Färkkilä 2012*, *Martin 2013*, *Booth 2014*, *Torvinen 2013*, *Sandbloom 2004*.

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

Tabela 34.
Stany chorych i wartości przypisanej im jakości życia, określone na podstawie odnalezionych publikacji

Publikacja / badanie	Metoda pomiaru jakości życia	Przedmiot badania	Odpowiadający stan w modelu	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
<i>PREVAIL</i> [10]	EQ-5D	Baseline	Stan stabilny	0,844	[95% CI 0,836 0,852]	1 673
<i>Wolff 2012</i> [43]	EQ-5D	Chorzy przed chemioterapią	Progresja bez leczenia	0,81	SD = 0,27	101
		Chorzy w trakcie chemioterapii	Progresja choroby 1	0,64	SD = 0,31	
		Chorzy po chemioterapii	Progresja choroby 2	0,66	SD = 0,30	
		Średnia jakość życia	Jakość życia w stanie progresji	0,72	SD = 0,30	
<i>Färkkilä 2012</i> [16]	EQ-5D	Chorzy w końcowym stadium raka prostaty	Stan paliatywny	0,551	[95% CI 0,405; 0,664]	28
<i>Martin 2013</i> [21]	b/d	Jakość życia w raku prostaty (diagnostyka i leczenie)	Stan stabilny	0,95	min. 0,9 max 1,0	b/d
		Jakość życia 12 miesięcy przed śmiercią na raka prostaty	Stan paliatywny	0,5	min. 0,3 max 0,7	
<i>Booth 2014</i> [2]	EQ-5D	Jakość życia chorych z wykonywanymi badaniami przesiewowymi vs grupa kontrolna	Stan stabilny	0,852 - 0,831	b/d	519 vs 514
<i>Torvinen 2013</i> [40]	EQ-5D	Stan przerzutowy	Stan stabilny	0,74	[95% CI 0,69 - 0,80]	85
		Stan paliatywny	Stan paliatywny	0,59	[95% CI 0,48 - 0,70]	17
<i>Sandblom 2004</i> [37]	EQ-5D	Stan 0-4 miesięcy przed śmiercią	Stan paliatywny	0,45	[95% CI 0,33 - 0,58]	b/d
	EQ-5D	Stan 4-8 miesięcy przed śmiercią	Stan paliatywny	0,57	[95% CI 0,47 - 0,65]	b/d
<i>Devlin 2017</i> [12]	EQ-5D	Baseline	Stan stabilny	0,85	SD = 0,15	1717
<i>Lloyd 2016</i> [20]	EQ-5D	Łagodne objawy	Stan stabilny	0,830	SD = 0,089	163
		Przed chemoterapią	Progresja bez leczenia	0,697	SD = 0,118	
		W trakcie chemoterapii	Progresja choroby 1	0,692	SD = 0,117	

Publikacja / badanie	Metoda pomiaru jakości życia	Przedmiot badania	Odpowiadający stan w modelu	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
		Po chemoterapii	Progresja choroby 2	0,753	SD = 0,133	

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

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

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli mężczyźni chorzy na raka gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest jeszcze wskazana;
- ⊕ **interwencja:** enzalutamid;
- ⊕ **komparatory:** octan abirateronu;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

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 35.

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

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 2017.10.30

Tabela

36.

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

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 2017.10.30

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

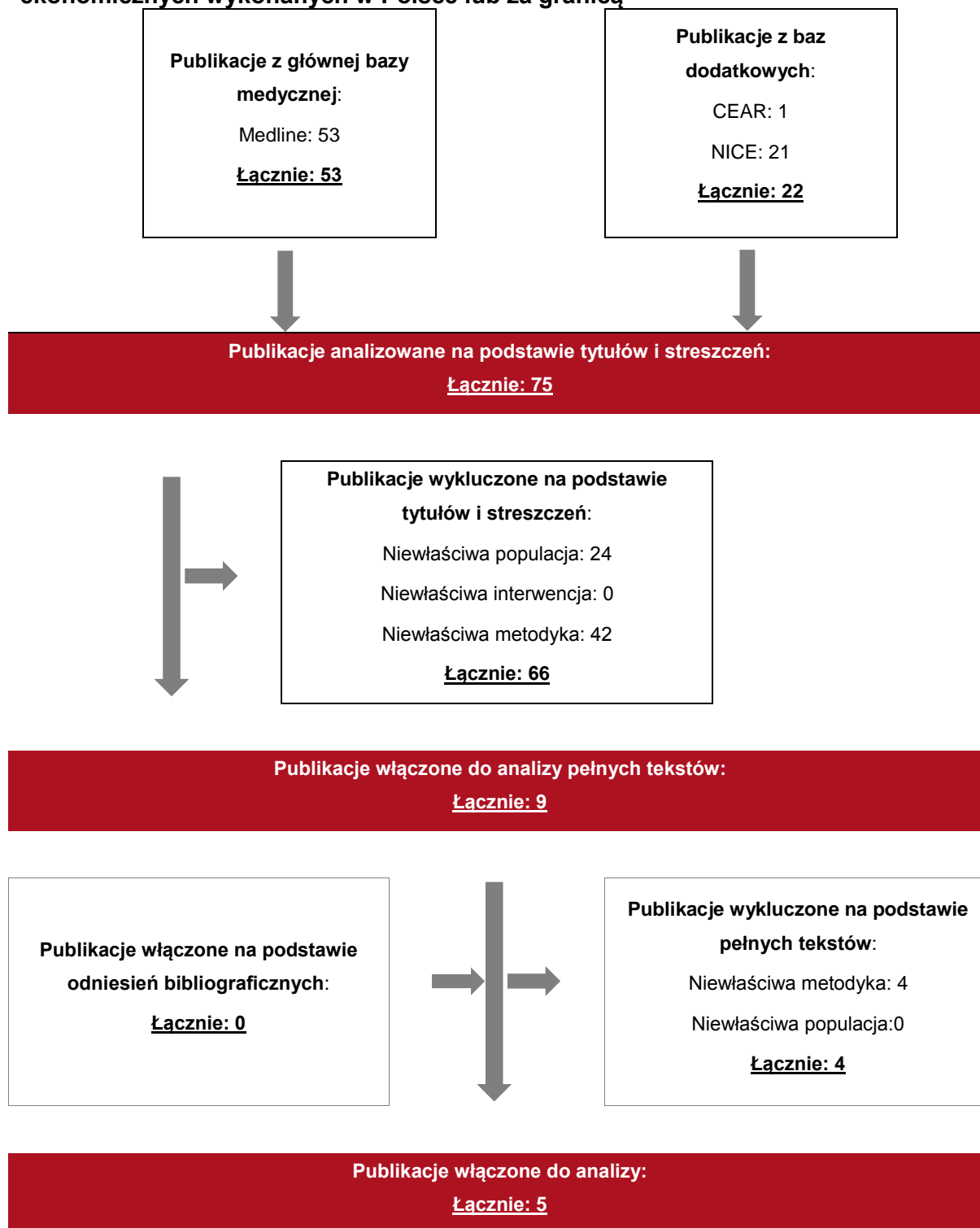
15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków ■■■■■. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ■■■■■ na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

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

Rysunek 9.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 75 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 53 publikacje;
- ⊕ w bazach CEAR oraz NICE znaleziono 18 publikacji.

W wyniku przeprowadzonej selekcji abstraktów i pełnych tekstów odnaleziono 5 publikacji przedstawiających wyniki innych analiz ekonomicznych porównujących enzalutamid z octanem abirateronu w populacji chorych przed chemioterapią.

15.2.5. Metodyka i wyniki włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Badanie *Massoudi 2016* [22] porównuje kosztową efektywność między enzalutamidem i octanem abirateronu. Przyjęto 1-letni horyzont czasowy dla chorych, u których chemioterapia nie jest jeszcze wskazana, leczonych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. W modelu oceniano trzy wyniki: przeżycie bez progresji radiologicznej, czas do rozpoczęcia cytotoksycznej chemioterapii oraz całkowite przeżycie po 1. roku. Koszty leczenia pacjenta były rozpatrywane z perspektywy amerykańskiego płatnika publicznego i obejmowały: leki, monitorowanie, zdarzenia niepożądane, terapie po progresji i opiekę w schyłkowym okresie życia.

Tabela 37.

Koszty stosowania enzalutamidu oraz octanu abirateronu – badanie Massoudi 2016

Parametr	Enzalutamid	Octan abirateronu	Różnica (ENZ – AA)
Cena leku	77 791 \$	70 911 \$	6 880 \$
Koszt monitorowania	697 \$	933 \$	-236 \$
Koszt związany z niepożądanymi zdarzeniami	1 361 \$	4 011 \$	-2 650 \$
Koszt po progresji	13 142 \$	19 608 \$	-6 465 \$
Koszt opieki w schyłkowym okresie życia	1 449 \$	1 643 \$	-194 \$

Parametr	Enzalutamid	Octan abirateronu	Różnica (ENZ – AA)
Całkowity koszt przypadający na 1 chorego	94 440 \$	97 105 \$	-2 666 \$

Koszt leku w przypadku enzalutamidu był o 6 880\$ wyższy od komparatora. Natomiast całkowity koszt terapii były niższy dla ENZ i wyniósł 94 440 \$ oraz dla octanu abirateronu 97 105 \$. Analiza wrażliwości wskazała przedział w jakim zawiera się różnica cen enzalutamidu i octanu abirateronu. Przyjął on wartości od 398 \$ do 3 328 \$ na korzyść enzalutamidu. Analiza wskazuje efektywność kosztową enzalutamidu względem octanem abirateronu.

Celem badania *Pilon 2016* [33] było oszacowanie kosztów terapii enzalutamidu i octanu abirateronu+prednizonu w oparciu o medianę czasu trwania leczenia i medianę przeżycia całkowitego z opublikowanych badań klinicznych 3 fazy. W analizie brano pod uwagę chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego nieleczonych wcześniej chemioterapią. W ramach badania przeprowadzono analizę wrażliwości, aby przeanalizować w jaki sposób wahania czasu trwania leczenia oraz zalecenia dotyczące monitorowania związane z leczeniem wpłynęły na medianę miesięcznych kosztów OS. Na podstawie danych wejściowych modelu z końcowych analiz obu badań szacunkowy całkowity koszt leczenia wyniósł 111 100 \$ dla octanu abirateronu i prednizonu oraz 159 264 \$ dla enzalutamidu. Koszt na medianę całkowitego czasu przeżycia w ostatecznej analizie wyniósł 3 231 \$ dla octanu abirateronu i prednizonu oraz 4 512 \$ dla enzalutamidu. Wyniki te sugerują, że koszt na medianę całkowitego miesiąca przeżycia jest o około 28% niższy dla octanu abirateronu i prednizonu niż dla enzalutamidu. Pierwsza analiza wrażliwości oceniała wpływ mediany czasu leczenia na medianę miesięcznego kosztu OS. Gdy przyjęto, że mediana czasu leczenia dla octanu abirateronu i prednizonu jest równoważna z obserwowaną dla enzalutamidu (18 miesięcy), całkowity koszt octanu abirateronu i prednizonu zwiększył się do 144 129 \$. Uzyskany koszt na medianę całkowitego miesięcznego przeżycia oszacowano na 4 154 \$, co stanowi wzrost o 923 \$ na całkowity miesiąc przeżycia w porównaniu z modelem podstawowym, ale nadal niższy o 8% dla octanu abirateronu i prednizonu niż dla enzalutamidu (4 512 \$ - całkowity miesięczny koszt przeżycia dla pacjenta leczonego enzalutamidem). Druga analiza wrażliwości oceniała dodanie kosztów monitorowania związanych z leczeniem do całkowitego miesięcznego kosztu OS. Koszty monitorowania związane z leczeniem octanem abirateronu i prednizonem

w ciągu 14-miesięcznego leczenia wyniosły 2 274 \$, co doprowadziło do wzrostu całkowitych kosztów leku i monitorowania do 117 345 \$, a koszt na medianę całkowitego miesiąca przeżycia do 3 296 \$ lub wzrostu o 66 \$ na medianę całkowitego miesiąca przeżycia w porównaniu do podstawowego modelu. Pomimo tego koszt jest nadal niższy o 27% dla octanu abirateronu i prednizonu niż dla enzalutamidu.

W badaniu *Bui 2016* [3] opracowano model w celu oceny wpływu na budżet leczenia enzalutamidem pacjentów chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego nieleczonych chemioterapią w hipotetycznej 1 milionowej amerykańskiej populacji. Przyjęto jednoroczny horyzont czasowy. Komparatory obejmowały octan abirateronu, sipuleucel-T, rad Ra 223 dichlorek i docetaksel. Dane epidemiologiczne, w tym: nadzór, epidemiologia i wyniki końcowe stawki, zostały wykorzystane do oszacowania liczby pacjentów nieleczonych chemioterapią. Koszty dawkowania, podawania, czasu trwania leczenia i zdarzeń niepożądanych były pozyskane z ulotek dołączanych do opakowań i badań głównych. Koszty leków były uzyskane z RED BOOK i Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Koszty administracji i monitorowania z harmonogramu opłat lekarza CMS a koszty zdarzeń niepożądanych z Agencji ds. Badań w służbie zdrowia i jakości opieki zdrowotnej oraz opublikowanej literatury. Udziały w rynku zostały oszacowane dla każdego komparatora przed i po przyjęciu enzalutamidu. Dodatkowo obliczony został przyrostowy łączny wpływ na budżet, na pacjenta rocznie (PPPY), na pacjenta na miesiąc (PPPM) i na członka na miesiąc (PMPM). Przeprowadzona została jednokierunkowa analiza wrażliwości.

Tabela 38.

Koszty stosowania enzalutamidu oraz octanu abirateronu – badanie Bui 2016

Parametr	Enzalutamid	Octan abirateronu
Roczny koszt leczenia	102 204 \$	91 296 \$
Miesięczny koszt leczenia	8 517 \$	7 608 \$
Miesięczny koszt zdarzeń niepożądanych	162,09 \$	198,68 \$
Miesięczny koszt monitorowania	0 \$	21,64 \$
Miesięczny koszt administracyjny	0 \$	0 \$

W publikacji *Dearden 2015* [11] opracowano model przejścia i konsekwencji dla stanu zdrowia, aby ocenić pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty, u których wystąpiły

przerzuty pozaustrojowe. Model porównuje dwie sekwencje leczenia: leczenie octanem abirateronu i prednizonem (AA + P po ADT), a następnie chemioterapię docetakselem (DOC) i leczenie po chemioterapii enzalutamidem ENZ (AA + P -> DOC -> ENZ) w porównaniu z leczeniem enzalutamidem po ADT, a następnie chemioterapią docetakselem (DOC) oraz leczeniem octanem abirateronu i prednizonem po chemioterapii (ENZ -> DOC -> AA + P). W modelu przeżycie pacjentów dzieli się na czas przed rozpoczęciem chemioterapii i czas po chemioterapii. Pacjenci są narażeni na śmierć przez cały czas. Odsetek pacjentów zajmujących określony stan zdrowia ocenia się co miesiąc. Zastosowano dwadzieścia lat horyzontu czasowego, aby uchwycić cały cykl życia pacjentów. W analizie przyjęto stopy dyskonta (3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych). Całkowite koszty w ciągu życia związane z leczeniem AA + P-DOC-ENZ lub ENZ-DOC-AA + P oszacowano odpowiednio na 67 297 £ i 71 563 £ na pacjenta (różnica - 4 226 £). Wyniki modelu były najbardziej wrażliwe na czas leczenia przed chemioterapią, np. mniejsze o 20% różnice w czasie trwania leczenia dały 17% mniejszą różnicę w całkowitych kosztach w ciągu życia, chociaż nadal zidentyfikowano oszczędności (-3 534 £ na pacjenta). Wyniki modelu były odporne na zmiany parametrów wejściowych po chemioterapii, np. założenie, iż czas leczenia po chemioterapii jest taki sam w obu przypadkach nie zmieniło znacząco wyników (- 4 813 £ różnicy w całkowitych kosztach leczenia na pacjenta). Korzystając z obecnie dostępnych danych i przedstawionego podejścia do modelowania, porównanie sekwencji leczenia AA + P-DOC-ENZ oraz ENZ-DOC-AA + P sugeruje, że rozpoczęcie leczenia za pomocą AA + P może spowodować niższe całkowite koszty w ciągu życia niż rozpoczęcie leczenia enzalutamidem. Ponadto na poziomie populacji może przynieść znaczne oszczędności. Przeprowadzona analiza kosztów efektywności potwierdza, iż lepszym rozwiązaniem jest stosowanie octanu abirateronu.

W publikacji *NICE 2016* [27] opracowano model Markowa dla pacjentów nieleczonych chemioterapią chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w trzech stanach zdrowia: stabilnej choroby, progresji choroby i śmierci, które można uznać za standard modelowania ekonomicznego w onkologii. Jednak biorąc pod uwagę, że pacjenci mogą otrzymać kolejne linie leczenia po progresji choroby, trzy stany leczenia zostały zagnieżdżone w różnych stanach zdrowia w zależności od postępów choroby: po progresji 1 (PP1), po progresji 2 (PP2) i w opiece paliatywnej. Przyjęto 10 letni horyzont czasowy oraz stopy dyskonta (3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych). Ustalono, że rozkład

parametryczny Weibulla jest najbardziej wiarygodnym oszacowaniem OS zarówno dla krzywej enzalutamidu, jak i dla trzeciego okresu przejściowego analizy abirateronu w badaniu COU-AA-302. Podstawowy współczynnik efektywności kosztów (ICER) dla enzalutamidu wyniósł i zyskał nad abirateronem 27 076 funtów na jednostkę QALY oraz 78 587 funtów na jednostkę QALY nad BSC. Obszerne analizy scenariuszy oraz deterministyczna i probabilistyczna analiza wrażliwości wykazały, że model jest solidny i że enzalutamid jest bardziej opłacalną opcją leczenia w porównaniu do obu komparatorów. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) wykazała 59% prawdopodobieństwo, że enzalutamid będzie bardziej opłacalny niż abirateron w przypadku gotowości do zapłaty w wysokości 30 000 funtów za każdą uzyskaną jednostkę QALY.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki analiz ekonomicznych z odnalezionych publikacji przedstawiono w kontekście wyników niniejszych analiz w rozdziale poświęconym dyskusji.

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

[Redacted text block]

Tabela 39.
Podsumowanie metod sprawdzających poprawność założenia PH

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Tabela 40.
Wyniki sprawdzania założenia o proporcjonalności hazardu

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

[REDACTED]

[REDACTED]

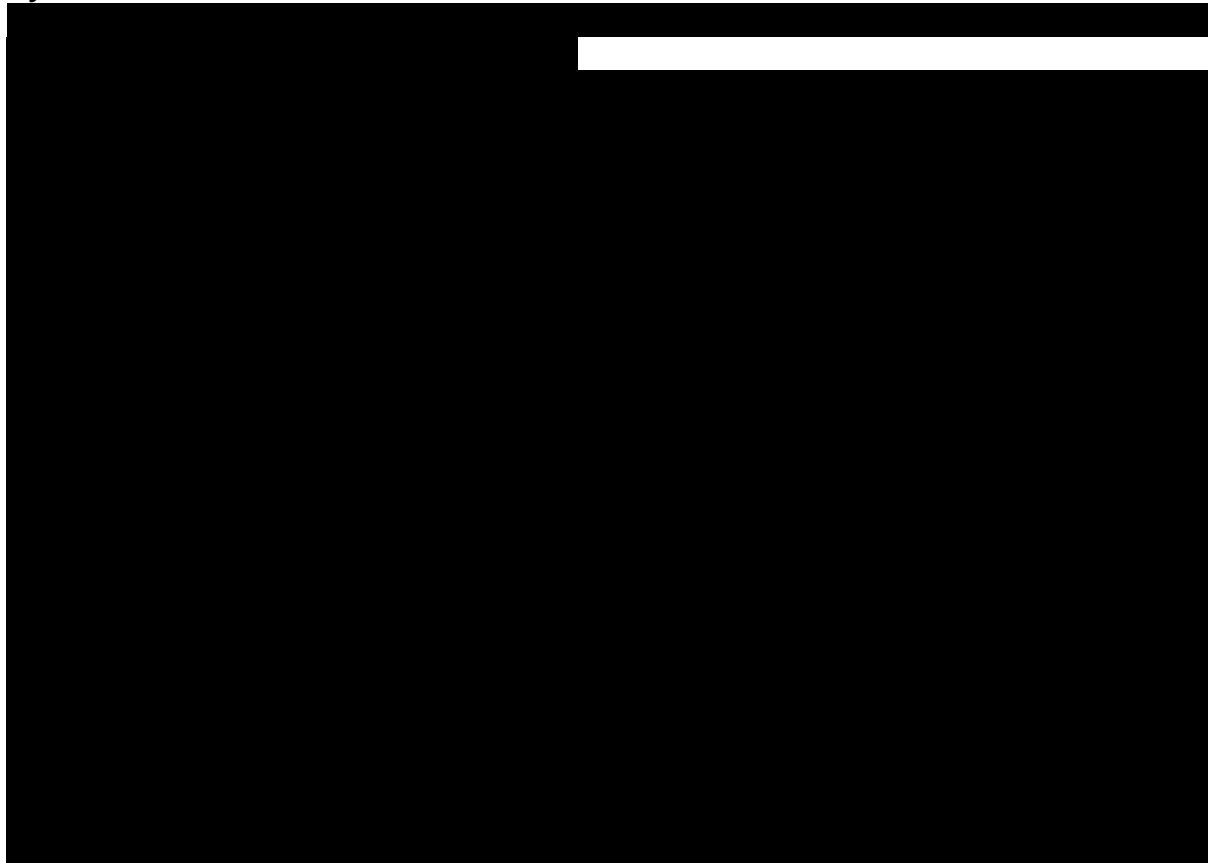
[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 10.



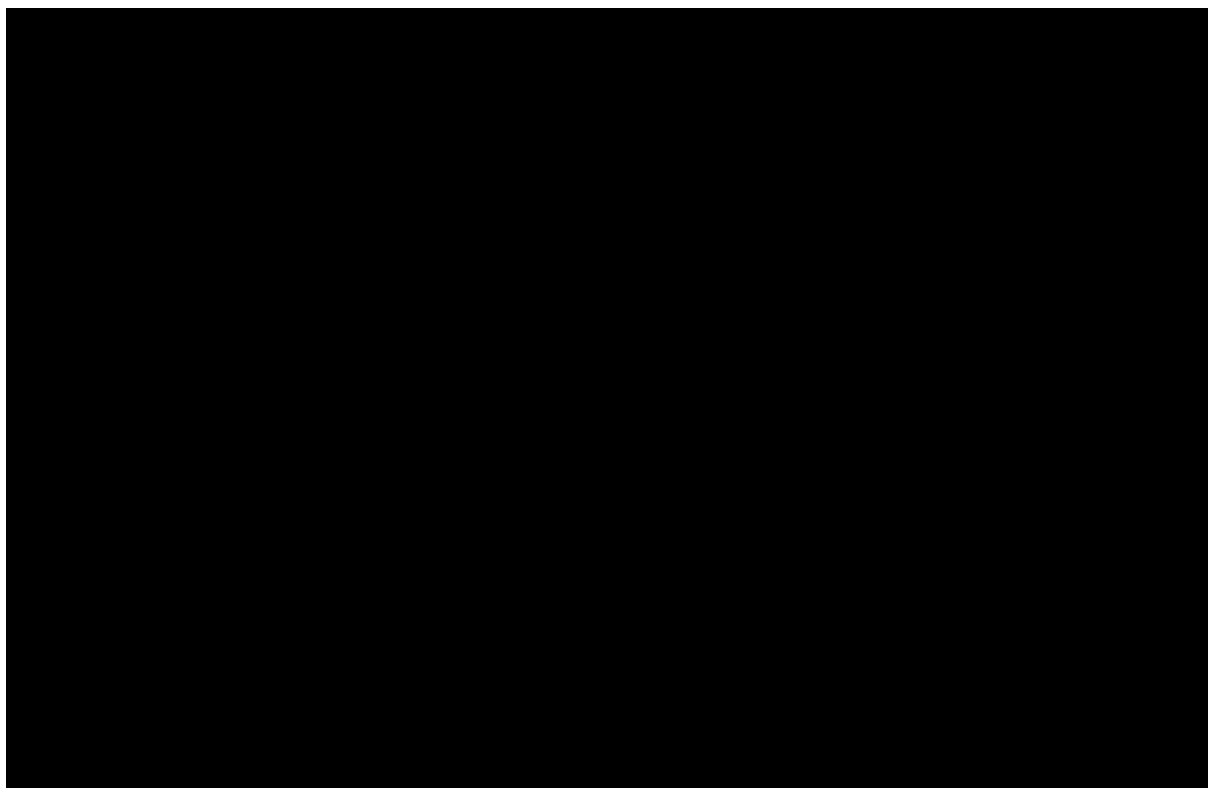
Rysunek 11.



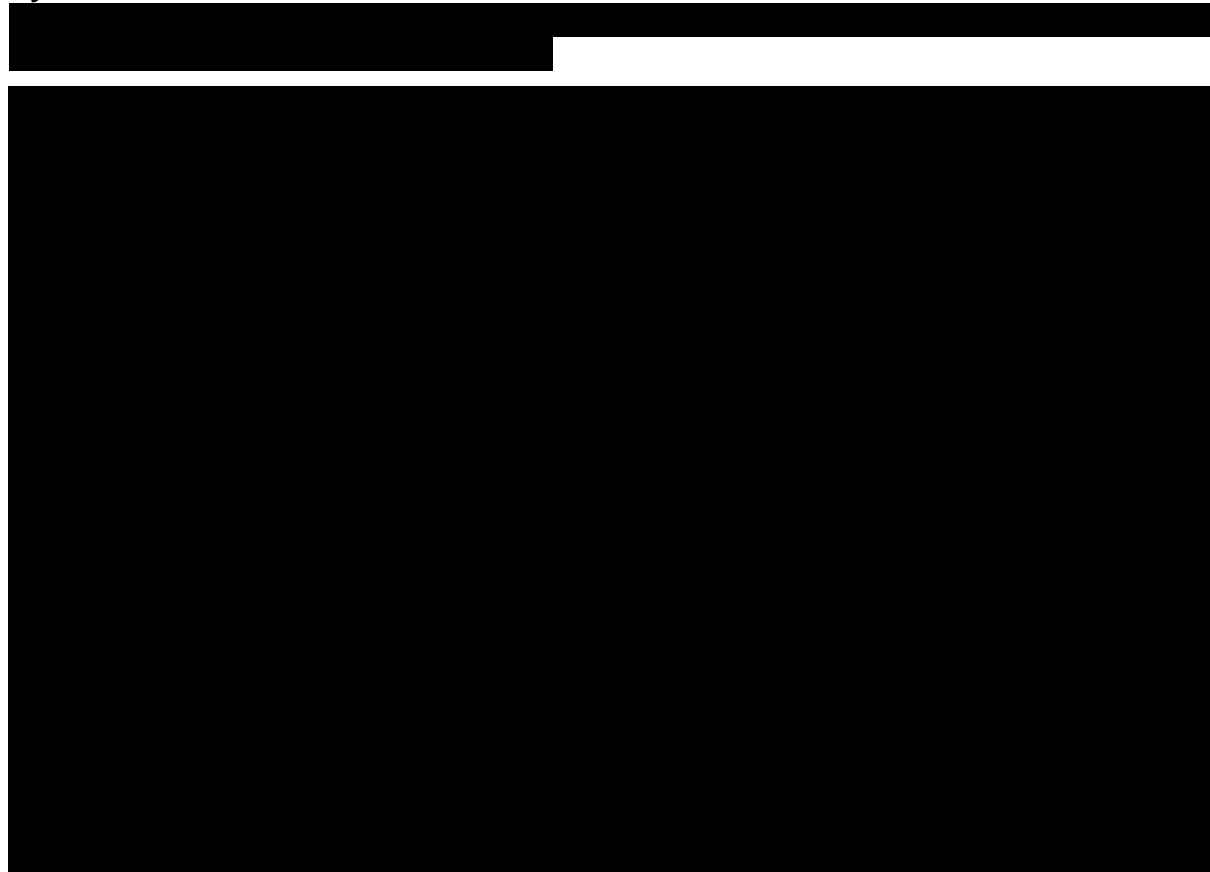
Rysunek 12.



Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana – analiza ekonomiczna



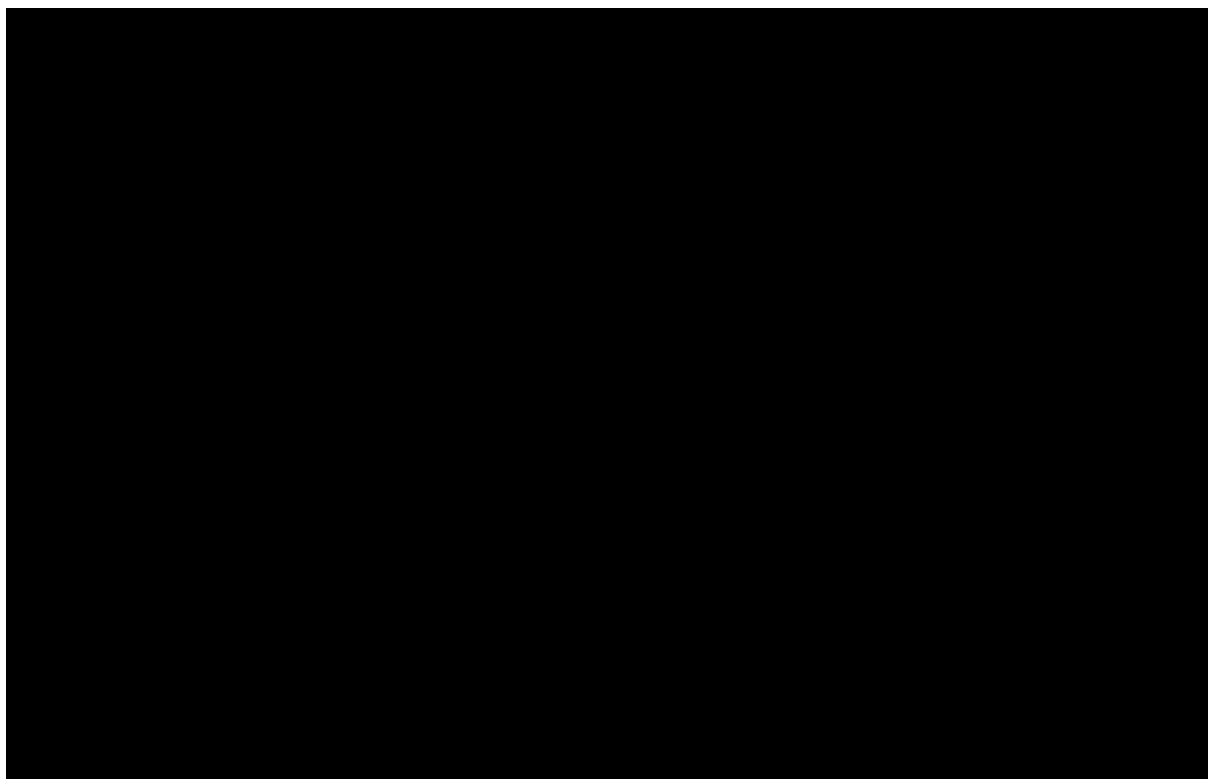
Rysunek 13.



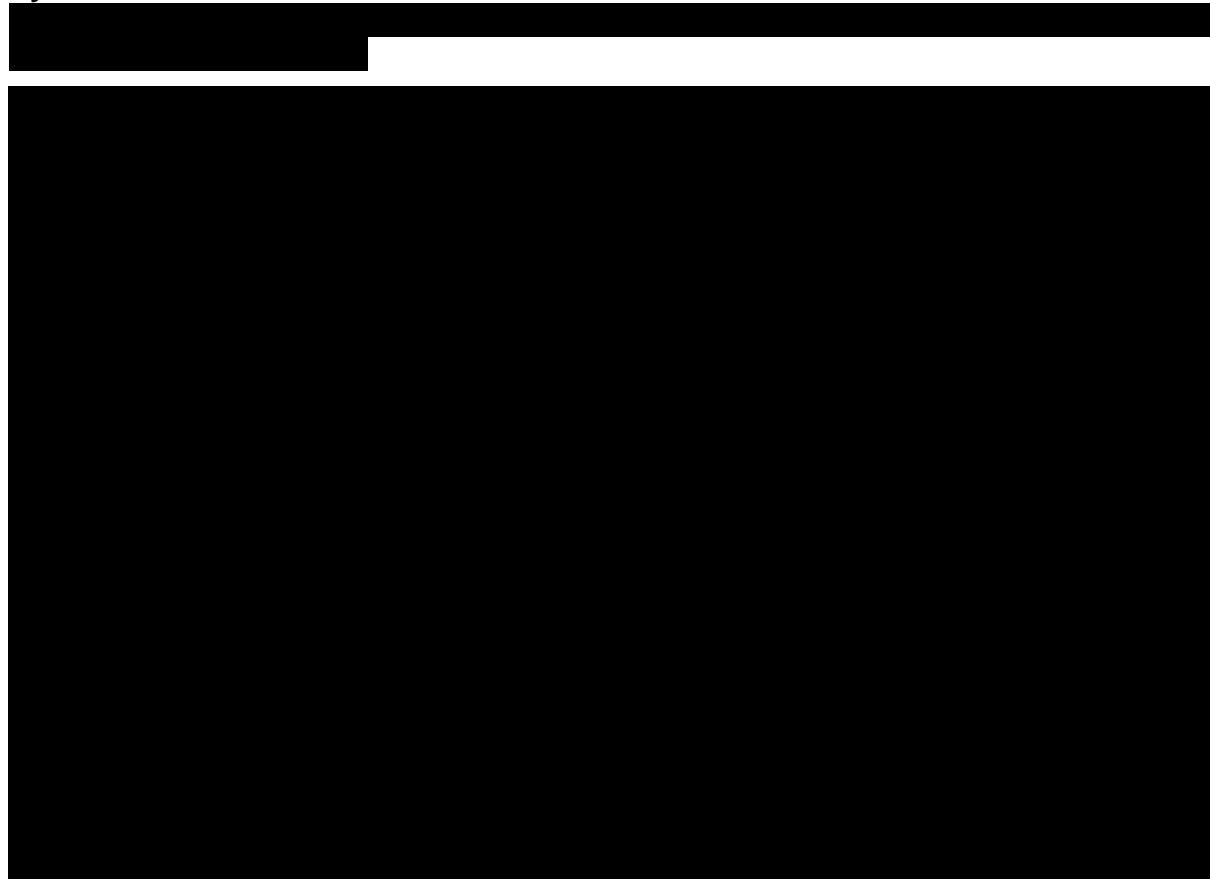
Rysunek 14.



Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana – analiza ekonomiczna



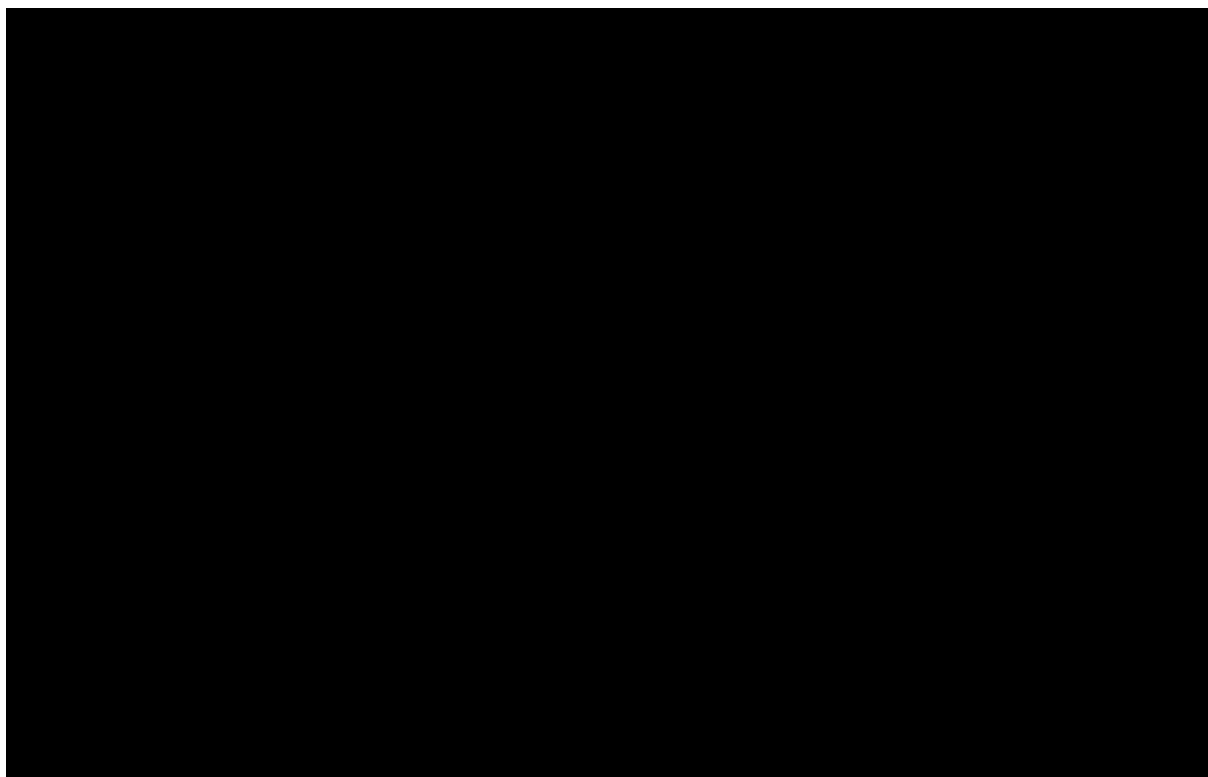
Rysunek 15.



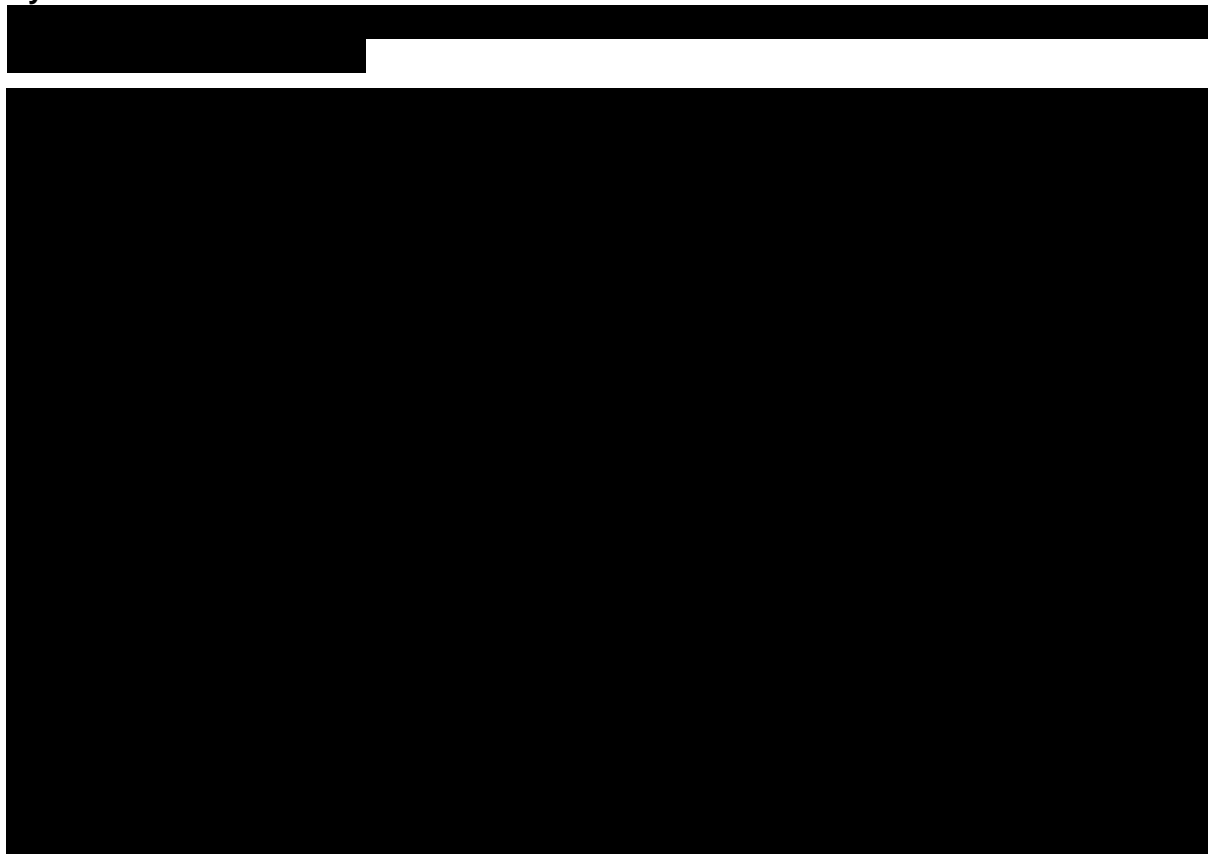
Rysunek 16.



Xtandi[™] (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana – analiza ekonomiczna



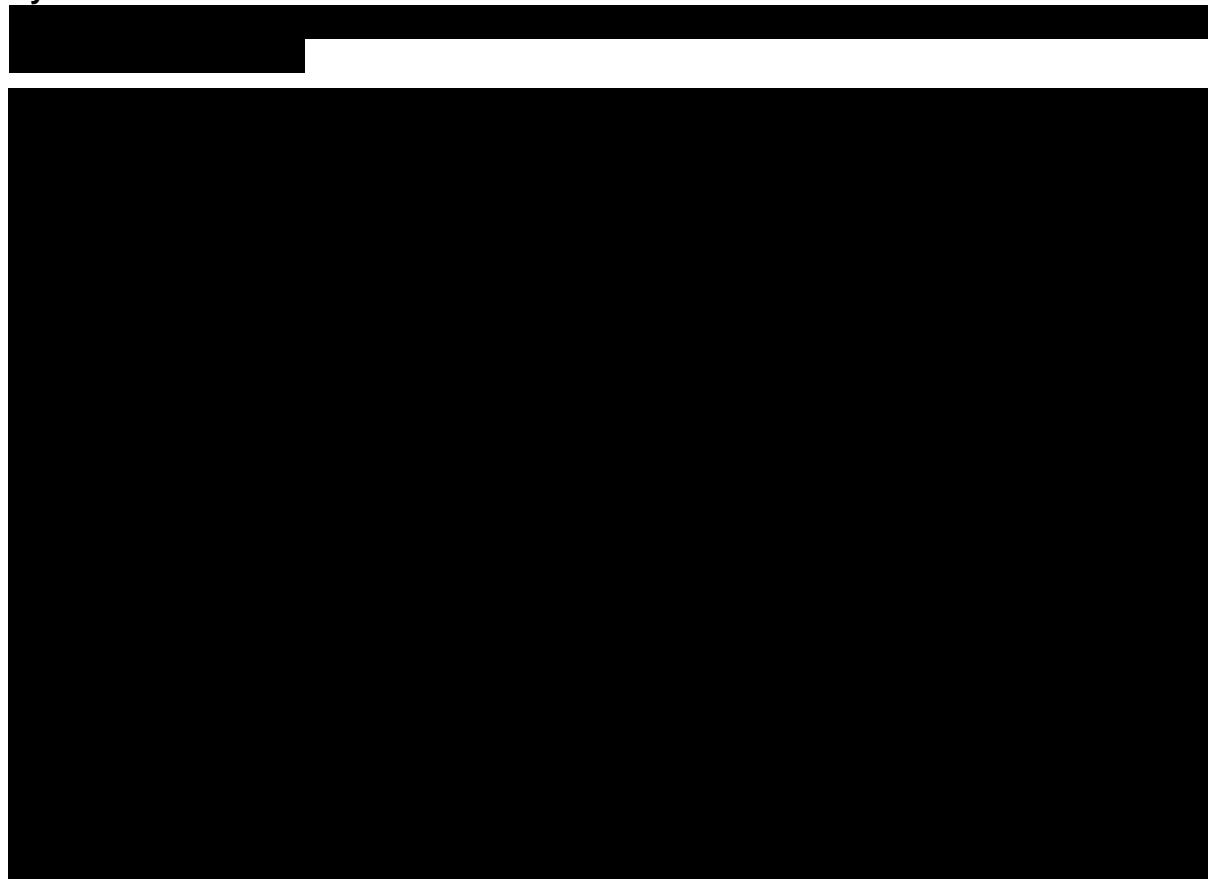
Rysunek 17.



Rysunek 18.



Rysunek 19.



16. Spis tabel

Tabela 1. Wyniki oceny jakości dopasowania rozkładów do OS w ramieniu ENZ – kryterium Akaike oraz Bayesa.....	25
Tabela 2. Wyniki oceny jakości dopasowania rozkładów do TTD w ramieniu ENZ – kryterium Akaike oraz Bayesa.....	26
Tabela 3. Prawdopodobieństwo przerwania terapii w <i>Stanie progresji</i>	27
Tabela 4. Charakterystyka kosztowa produktu leczniczego Xtandi™ (40 mg x 112 kaps.) (PLN)	29
Tabela 5. Charakterystyka kosztowa Zytiga® (PLN).....	30
Tabela 6. Koszt docetakselu uwzględniony w analizie (PLN).....	31
Tabela 7. Odsetek chorych stosujących poszczególne leki, bądź świadczenia w ramach leczenia wspomagającego	32
Tabela 8. Dawkowanie leków w ramach terapii BSC, uwzględnione w analizie	34
Tabela 9. Koszt leków stosowanych w ramach terapii BSC, brany pod uwagę w analizie (PLN)	34
Tabela 10. Tygodniowe koszty leczenia wspomagającego w zależności od etapu terapii chorego, uwzględnione w analizie.....	35
Tabela 11. Tygodniowe koszty monitorowania chorych związane ze stanem choroby, uwzględnione w analizie podstawowej.....	38
Tabela 12. Tygodniowe koszty monitorowania chorych związane ze stanem choroby, uwzględnione w analizie wrażliwości.....	39
Tabela 13. Wartości użyteczności w ramach analizy podstawowej.....	41
Tabela 14. Wartości użyteczności testowane w ramach analizy wrażliwości	41

Tabela 15. Wartości najważniejszych danych wejściowych do modelu.....	43
Tabela 16. Wyniki modelowania dotyczące OS i PFS dla porównywanych technologii medycznych.....	46
Tabela 17. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	47
Tabela 18. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku	48
Tabela 19. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania ENZ z AA, w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem / bez uwzględnienia RSS	50
Tabela 20. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania ENZ z AA, w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem / bez uwzględnienia RSS	50
Tabela 21. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	52
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania enzalutamid vs octan abirateronu w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	56
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania enzalutamid vs octan abirateronu w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	60
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania enzalutamid vs octan abirateronu w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	64
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania enzalutamid vs octan abirateronu w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	69

Tabela 26. Wyniki analizy progowej dla porównania enzalutamid vs octan abirateronu w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	73
Tabela 27. Wyniki analizy progowej dla porównania enzalutamid vs octan abirateronu w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	78
Tabela 28. Wyniki analizy progowej dla porównania enzalutamid vs octan abirateronu w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	83
Tabela 29. Wyniki analizy progowej dla porównania enzalutamid vs octan abirateronu w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	87
Tabela 30. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	93
Tabela 31. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości	95
Tabela 32. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	98
Tabela 33. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	105
Tabela 34. Stany chorych i wartości przypisanej im jakości życia, określone na podstawie odnalezionych publikacji	108
Tabela 35. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień dla poszczególnych zapytań – użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	111

Tabela 36. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	111
Tabela 37. Koszty stosowania enzalutamidu oraz octanu abirateronu – badanie Massoudi 2016	113
Tabela 38. Koszty stosowania enzalutamidu oraz octanu abirateronu – badanie Bui 2016	115
Tabela 39. Podsumowanie metod sprawdzających poprawność założenia PH.....	118
Tabela 40. Wyniki sprawdzania założenia o proporcjonalności hazardu.....	120

17. Spis rysunków

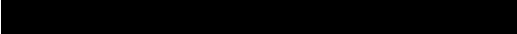
Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	21
Rysunek 2. Krzywe OS z badania PREVAIL i COU-AA-302 uwzględnione w analizie	22
Rysunek 3. Krzywe PFS z badania PREVAIL i COU-AA-302 uwzględnione w analizie	23
Rysunek 4. Prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych stanów u chorych stosujących terapię ENZ	45
Rysunek 5. Prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych stanów u chorych stosujących terapię AA.....	46
Rysunek 6. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości.....	96
Rysunek 7. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla enzalutamidu względem octanu abirateronu	97
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	106
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	112
Rysunek 10. Log-skumulowane hazardy dla przeżycia całkowitego (OS) w badaniu PREVAIL (wrzesień 2013)	121
Rysunek 11. Wartości otrzymane na podstawie reszt martyngałowych dla przeżycia całkowitego (OS) w badaniu PREVAIL (wrzesień 2013).....	122
Rysunek 12. Log-skumulowane hazardy dla przeżycia całkowitego (OS) w badaniu PREVAIL (lipiec 2014)	122

Rysunek 13. Wartości otrzymane na podstawie reszt martyngałowych dla przeżycia całkowitego (OS) w badaniu PREVAIL (lipiec 2014)	124
Rysunek 14. Log-skumulowane hazardy dla rPFS z badania PREVAIL (wrzesień 2013) ...	124
Rysunek 15. Wartości otrzymane na podstawie reszt martyngałowych dla rPFS z badania PREVAIL (wrzesień 2013).....	126
Rysunek 16. Log-skumulowane hazardy dla TTD z badania PREVAIL (wrzesień 2013)	126
Rysunek 17. Wartości otrzymane na podstawie reszt martyngałowych dla TTD z badania PREVAIL (wrzesień 2013)	128
Rysunek 18. Log-skumulowane hazardy dla TTD z badania PREVAIL (lipiec 2014)	129
Rysunek 19. Wartości otrzymane na podstawie reszt martyngałowych dla TTD z badania PREVAIL (lipiec 2014)	130

18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych 2016*
2. Booth N., Rissanen P., Tammela T.L. i in., *Health-related quality of life in the Finnish trial of screening for prostate cancer*, Eur Urol. 2014 Jan;65(1):39-47
3. Cat N. Bui MS; Ken O'Day, i in., *Budget Impact of Enzalutamide for Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, 2016
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Atossa®
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ranigast®
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi™
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zomikos®
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga®
9. Cox D. Regression Models and Life-Tables. Journal of the Royal Statistical Society. 1972; B 34:187-220
10. Dane dostarczone przez Zamawiającego
11. Dearden, Girod, Majer, van de Wetering, Janssen i in., *A cost comparison of treatment with abirateroneacetate plus prednisone in the pre-chemotherapy setting followed by enzalutamide in the post-chemotherapy setting versus the opposite treatment sequence in metastatic castration resistant prostate cancer patients with non-visceral metastases*, 2015
12. Devlin N., Herdman M., Pavesi M., i in., *Health-related quality of life effects of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an in-depth post hoc analysis of EQ-5D data from the PREVAIL trial*; Health and Quality of Life Outcomes 2017
13. 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
14. ██████████, *Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie*

występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprawacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana - analiza kliniczna

15.  Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprawacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana - analiza problemu decyzyjnego
16. Färkkilä N., Torvinen S., Risto P. Roine i in., *Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease*, Qual Life Res (2014) 23:1387–1394
17. Harrell FE, Lee KL. *Verifying assumptions of the Cox proportional hazards model. Proc 11th Annual SAS Users Group Int.* 1986;11:823–828
18. *Informator o umowach NFZ 2017:*
19. Lin DY, Wei LJ, Ying Z. *Checking the Cox model with cumulative sums of martingale-based residuals*. Biometrika. 1993;80:557-72
20. Lloyd AJ, 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
21. Martin A.J., Lord S.J., Verry H.E. i in., *Risk assessment to guide prostate cancer screening decisions: a cost-effectiveness analysis*, Med J Aust. 2013 Jun 3;198(10):546-50
22. Massoudi M., Balk M., Yang H, i in., *Number needed to treat and associated incremental costs of treatment with enzalutamide versus abiraterone acetate plus prednisone in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer*, 2016
23. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Komunikat NFZ: Refundacja styczeń - marzec 2018 r.*,
24. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. 2008

25. National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE decision support unit technical support document 16 “Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching”,
26. NICE technology appraisals [TA101], *Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer*, <http://www.nice.org.uk/guidance/ta101>
27. NICE, *Enzalutamide (XTANDI) for the treatment of adult men with asymptomatic or mildly symptomatic metastatic hormone relapsed prostate cancer after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated*, 2015
28. NICE, *Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen*, 2014
29. NICE, *Enzalutamide (XTANDI) for the treatment of adult men with metastatic castrate-resistant prostate cancer whose disease has progressed on or after docetaxel therapy*, Single Technology Assessment, 2013
30. NICE, *Cabazitaxel for treating hormone-relapsed metastatic prostate cancer after a docetaxel-containing regimen (review of TA255) [ID889]*; 2016
31. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
32. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015
33. Pilon D., MA, Queener MK, Lefebvre P. i in., *Cost per Median Overall Survival Month Associated with Abiraterone Acetate and Enzalutamide for Treatment of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, 2016
34. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>
35. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388)

-
36. Sacco J.J., Botten J., Macbeth F. i in., *The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study*. PLoS One. 2010 Jan 28;5(1):e8933
 37. Sandblom G., Carlsson P., Sennfält K. i in., *A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer.*, Br J Cancer. 2004 Mar 22;90(6):1163-8
 38. Schoenfeld D. *Partial Residuals for The Proportional Hazards Regression Model*. Biometrika. 1982;69:239-241
 39. Tannock IF, de Wit R, Berry WR,. *Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer*. N Engl J Med. 2004 Oct 7;351(15):1502-12
 40. Torvinen S., Färkkilä N., Sintonen H., i in., *Health-related quality of life in prostate cancer.*, Acta Oncol. 2013 Aug;52(6):1094-101
 41. 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.)
 42. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135)
 43. Wolff J.M., Donatz V., Klier J. i in., *Quality of life among german patients with metastatic castration-resistant prostate cancer*, Value In Health 15 (2012) A431
 44. Zarządzenie Nr 125/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju programy lekowy wraz z późn. akt.
 45. Zarządzenie Nr 130/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką wraz z późn. akt.
 46. Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju chemioterapia wraz z późn. akt.
 47. Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ i Nr 62/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z późn. akt.
-

-
48. Zarządzenie Nr 83/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna wraz z późn. akt.
-