

**Kabazytaksel (Jevtana®)
w leczeniu opornego na kastrację
raka gruczołu krokowego z przerzutami**

Analiza minimalizacji kosztów



Warszawa
Sierpień 2018

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zlecniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Cytowanie:

[REDACTED] Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza minimalizacji kosztów. Warszawa, sierpień 2018.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania kabazytakselu (Jevtana®, Sanofi-Aventis Sp. z o.o.; CAB) w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją podczas terapii docetakselem lub po niej w ramach programu lekowego w porównaniu do stosowania octanu abirateronu (ABI), enzalutamidu (ENZ) lub dichlorku radu Ra-223 (RAD).

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych (patrz [REDAKTOWANE] Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza kliniczna. Warszawa, sierpień 2018.), wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii kabazytakselem (w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem, PRE) w porównaniu do terapii ABI, ENZ, RAD, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Przyjęto roczny horyzont czasowy. Przyjęty w niniejszej analizie horyzont nie przekracza roku, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji, podania leków, leczenia skojarzonego prednizonem/prednizolonem, profilaktyki G-CSF oraz kwalifikacji do programu i monitorowania w programie, a także kosztów po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego.

Długość terapii abirateronem i enzalutamidem przyjęto w oparciu o zlecenie Ministerstwa Zdrowia dla AOTMiT nr 008/2017 (dotyczące wniosku o objęcie refundacją enzalutamidu w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”), a kabazytakselem i dichlorkiem radu Ra-223 w oparciu o badania kliniczne (odpowiednio TROPIC i ALSYMPCA).

W przypadku kabazytakselu i dichlorku radu -223 uwzględniono, że NFZ płaci tylko za faktycznie zużyte mg. Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich.

Wnioskowaną cenę preparatu Jevtana® (1,5 ml koncentratu zawierającego 60 mg kabazytakselu) przyjęto na poziomie 15 309,00 PLN (cena hurtowa brutto) w przypadku analizy bez RSA i 10 885,27 PLN w przypadku analizy z RSA (dane Wnioskodawcy). Wariant z instrumentem dzielenia ryzyka (RSA) stanowi analizę podstawową w niniejszym opracowaniu, ponieważ RSA stanowi integralną część decyzji refundacyjnej.

Ceny abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223 przyjęto jako ceny z uwzględnieniem RSA wg danych sprzedażowych NFZ (komunikaty DGL za 2018 rok).

Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnymi na stronie Europejskiej Agencji Leków. Do obliczeń założono, że średnia masa ciała

chorego z rakiem gruczołu krokowego wynosi [redacted] a powierzchnia ciała [redacted] (na podstawie dostępnych danych sprzedażowych i epidemiologicznych dla Polski).

Koszty podania przypisano w oparciu o Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.

Koszt prednizonu/prednizolonu jako leczenia skojarzonego z CAB i ABI oszacowano w oparciu o Obwieszczenie MZ i dane sprzedażowe NFZ.

Koszty profilaktyki G-CSF oszacowano w oparciu o odsetek chorych otrzymujących G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej i średnią długość leczenia G-CSF na cykl w ramach profilaktyki pierwotnej wg badania TROPIC oraz wycenę hospitalizacji związanej z wykonaniem programu w oparciu o Zarządzenie Nr 75/2018/DGL.

Koszty kwalifikacji (brak kosztu) i monitorowania (ryczałt roczny) przyjęto w oparciu o Zarządzenie Nr 75/2018/DGL.

Po zakończeniu leczenia ABI, ENZ, RAD, CAB w ramach programu lekowego (PL) uwzględniono koszty opieki nad chorym (leków i monitorowania) przypisane w oparciu o zlecenie oceny enzalutamidu skierowane przez MZ do AOTMiT (zlecenie nr 008/2017).

W celu obliczenia ilorazu kosztów stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych przyjęto efekt zdrowotny równy 0,688, tj. wartość użyteczności w stanie wolnym od progresji choroby z badania Skaltsa 2014 przyjętą w analizie podstawowej analizy ekonomicznej dla enzalutamidu zgodnie z AWA dla zlecenia 008/2017. Ze względu na założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy analizowanymi terapiami w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich analizowanych leków.

Wyniki analizy dla wariantu uwzględniającego RSA:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[REDACTED]

Wnioski

[REDACTED]

Terapia kabazytakselem, zwiększając długość życia, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r.: „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

Preparat kabazytakselu nie jest refundowany w Polsce pomimo wskazania w wytycznych klinicznych. Należy zaznaczyć, że kabazytaksel uzyskał pozytywne rekomendacje refundacyjne znacznej części agencji oceny technologii medycznych w Europie (UK [NICE], szkockiej [SMC], francuskiej [HAS], irlandzkiej [HSE], australijskiej [PBAC], holenderskiej i niemieckiej [G-BA]), wskazujące na zasadność finansowania kabazytakselu z budżetu płatnika publicznego w 2 linii leczenia (po DOC) a zatem we wnioskowanej populacji. Dla zapewnienia dostępu chorym do nowoczesnej chemioterapii w Polsce wnioskowane jest finansowanie kabazytakselu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w ramach programu lekowego.

Słowa kluczowe

karbonytaksel, abirateron, enzalutamid, dichlorek radu Ra-223, docetaksel, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami, analiza minimalizacji kosztów

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	8
Spis treści	9
Skróty i akronimy	11
1 Cel analizy	13
2 Uzasadnienie kliniczne	15
3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla kabazytakselu	18
4 Zakres analizy - minimalne wymagania	19
5 Populacja	22
6 Strategia i technika analityczna	23
7 Perspektywa	23
8 Horyzont czasowy analizy	24
9 Dyskontowanie	24
10 Koszty terapii	25
10.1 Koszty nabycia substancji czynnych	25
10.1.1 Dawkowanie leków	26
10.1.2 Długość terapii	28
10.1.3 Koszt interwencji	28
10.1.4 Koszty komparatorów	30
10.2 Koszty podania	32
10.3 Koszty leczenia skojarzonego prednizonem /prednizolonem	33
10.4 Koszty profilaktyki G-CSF	34
10.5 Koszty kwalifikacji i monitorowania	36
10.6 Koszty po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego	37
11 Analiza wrażliwości	39
12 Opublikowane analizy ekonomiczne	41
12.1 Wyniki przeglądu analiz ekonomicznych	42
13 Wyniki zdrowotne	46
14 Podsumowanie założeń i parametrów	48

15 Wyniki analizy minimalizacji kosztów	51
15.1 Analiza progowa	58
15.2 Analiza ilorazu kosztu i wyników zdrowotnych.....	58
16 Ograniczenia i dyskusja.....	62
17 Wyniki i wnioski końcowe	65
18 Aneks.....	67
18.1 Przegląd analiz ekonomicznych.....	67
18.1.1 Strategia wyszukiwania badań.....	67
18.1.2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji.....	69
18.1.3 Spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.....	71
18.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	73
Spis tabel.....	78
Spis rycin	80
Piśmiennictwo	81

Skróty i akronimy

ABI	Abirateron
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
CAB	kabazytaksel
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i>)
CUP	<i>compassionate-use programmes</i>
CUR	współczynnik kosztów-żyteczności (ang. <i>cost-utilities ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOC	Docetaksel
EAP	program wczesnego dostępu do leczenia (ang. <i>early access programme</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ENZ	Enzalutamid
G-CSF	czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytarnych (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRPC	hormonooporny rak gruczołu krokowego (ang. <i>hormone refractory prostate cancer</i>)
mc.	masa ciała
mCRPC/ mHRPC	CRPC/HRPC z przerzutami (ang. <i>metastatic CRPC/HRPC</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

pc.	powierzchnia ciała
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	program lekowy
PRE	prednizon/prednizolon
RAD	dichlorek radu Ra-223
RSA	instrumenty dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing agreements</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania kabazytakselu (Jevtana®, Sanofi-Aventis Sp. z o.o.; CAB) w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC), z progresją podczas terapii docetakselem (DOC) lub po niej, w ramach programu lekowego.

Za komparatory dla kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem (PRE) lub prednizolonem w leczeniu mCRPC uznano opcje lecznicze refundowane w Polsce w CRPC po wcześniejszej chemioterapii przy użyciu DOC w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”,¹ tj. abirateron (ABI; w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem), enzalutamid (ENZ) i dichlorek radu Ra-223 (RAD). Terapie te odpowiadają międzynarodowym standardom i stanowią aktualną praktykę medyczną.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, sierpień 2018.).

Analizowana populacja odpowiada populacji chorych objętej wnioskowanym programem lekowym „Kabazytaksel (preparat Jevtana®) w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami”.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy ekonomicznej w g schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu
interwencja (I)	<p>cabazytaksel (Jevtana[®], Sanofi-Aventis Sp. z o.o.) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem;</p>
komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> abirateron (Zytiga[®], Janssen-Cilag International NV) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, enzalutamid (Xtandi[®], Astellas Pharma Europe B.V.), dichlorek radu Ra-223 (Xofigo[®], Bayer)
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> różnica kosztów stosowania CAB i ABI/ENZ/RAD (w tym kosztów nabycia substancji czynnych) cena zbytu netto CAB, przy której koszt stosowania CAB i ABI/ENZ/RAD jest równy 0 oszacowanie CUR dla CAB oraz dla ABI/ENZ/RAD cena zbytu netto CAB, przy której CUR dla CAB nie jest wyższy od żadnego z CUR dla komparatorów
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia; połączona perspektywa płatnika publicznego i chorego (analiza wrażliwości);
horyzont czasowy	<ul style="list-style-type: none"> 1 rok
Parametry	<ul style="list-style-type: none"> koszt nabycia substancji czynnych, koszty podania leków, koszty leczenia skojarzonego prednizonem, koszty profilaktyki G-CSF, koszty w programie (kwalifikacji i monitorowania), koszty po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego, efekty zdrowotne u pacjentów leczonych CAB/ABI/ENZ/RAD, w postaci wartości użyteczności w stanie wolnym od progresji choroby

CUR - współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *cost-utilities ratio*); G-CSF - czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytarnych (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*).

2 Uzasadnienie kliniczne

W ramach przeprowadzonej Analizy klinicznej (patrz [REDAKTOWANE]) Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza kliniczna. Warszawa, sierpień 2018.) nie odnaleziono badań klinicznych porównujących stosowanie kabazytakselu z octanem abirateronu, enzalutamidem lub dichlorkiem radu Ra-223. Włączone do Analizy klinicznej randomizowane badania z grupą kontrolną dotyczyły następujących porównań:

- badanie TROPIC^{2,3} – kabazytaksel vs mitoksantron;
- badanie COU-AA-301^{4,5} – abirateron vs placebo;
- badanie AFFIRM^{6,7} – enzalutamid vs placebo;
- badanie ALSYMPCA^{8,9} – dichlorek radu Ra-223 vs placebo.

Ze względu na brak badań bezpośrednich porównujących stosowanie abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223 z mitoksantronem nie można w jednoznaczny sposób porównać skuteczności i bezpieczeństwa kabazytakselu z ABI, ENZ i RAD.

Do podstawowych różnic cechujących powyższe badania, nie pozwalających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego kabazytakselu z abirateronem, enzalutamidem i dichlorkiem radu Ra-223, należą:

- komparator (mitoksantron dla CAB, placebo dla ABI/ENZ/RAD);
- przyjmowanie dodatkowo różnych leków (w badaniach TROPIC i COU-AA-301 wszyscy chorzy dodatkowo otrzymywali leczenie prednizonem, a w badaniu AFFIRM dozwolone było stosowanie glikokortykosteroidów; w badaniu ALSYMPCA w obu ramionach przyjmowano najlepsze leczenie wspomagające zdefiniowane jako opieka rutynowa w każdym z ośrodków [np. napromienianie miejscowe wiązką zewnętrzną, glikosteroidy, antyandrogeny, ketokonazol lub estrogeny]);
- różne mediany czasu obserwacji w badaniach (TROPIC: 12,8 i 25,5 mies., COU-AA-301: 14,4 mies., AFFIRM: 12,8 i 20,2 mies., ALSYMPCA nie podano);
- różne mediany czasu leczenia w grupie interwencji (TROPIC: 18 tyg., COU-AA-301: 33 tyg., AFFIRM: 32 tyg., ALSYMPCA 24 tyg.);
- różnice w stopniu oporności na wcześniejsze leczenie docetakselem (odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie docetakselem z powodu progresji w grupie interwencji, w badaniu TROPIC wyniósł 63%, a w badaniu COU-AA-301 45%);
- różnice w zakresie intensywności wcześniejszego leczenia (w badaniach TROPIC i AFFIRM część pacjentów [odpowiednio 6,0% i 3,1%] przyjmowała przed włączeniem do badania >2 linie chemioterapii, natomiast w badaniu COU-AA-301 uczestniczyli jedynie pacjenci, którzy otrzymywali 1 lub 2 linie wcześniejszej chemioterapii); co więcej, badanie ALSYMPCA dość istotnie różniło się od pozostałych pod względem kryteriów włączenia – włączono do niego chorych leczonych docetakselem (57%) i nieleczonych wcześniej DOC (43%, chorzy w stanie

zdrowia niepozwalającym na leczenie DOC lub w przypadku braku dostępności DOC).

- **różne definicje PFS:**

- W przypadku abirateronu, progresję choroby definiowano w oparciu o analizę zmian radiologicznych w tkance miękkiej według kryteriów RECIST lub w obrazie radiologicznym kości wykazującym ≥ 2 nowe zmiany patologiczne niezwiązane z gwałtownym wzrostem stężenia testosteronu tuż po rozpoczęciu terapii (z ang. *tumor flare*).
- W przypadku oceny PFS dla enzalutamidu progresję choroby definiowano w oparciu o analizę zmian radiologicznych w tkance miękkiej według kryteriów RECIST lub w obrazie radiologicznym kości wykazującym ≥ 2 nowe zmiany i zgon z jakiegokolwiek przyczyny.
- W badaniu ALSYMPCA nie analizowano PFS.
- W przypadku kabazytakselu, **w badaniu TROPIC przeżycie wolne od progresji było złożonym punktem końcowym**, obejmującym kilka definicji progresji (na PFS składały się: progresja nowotworu, progresja PSA, progresja bólu lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny). W związku z tym, że definicja PFS w badaniu TROPIC była najszersza, w pozostałych badaniach dużo łatwiej osiągnąć dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby. Złożona definicja PFS obejmowała m.in. definicję opartą na kryteriach RECIST, która była więc najbliższa definicji w badaniu oceniającym pozostałe leki.

Ze względu na heterogeniczność badań wszelkie próby ich porównania powinny być interpretowane z ostrożnością.

Wyniki odnalezionych badań RCT wskazują, że stosowanie CAB u pacjentów w II linii leczenia mCRPC wiąże się z istotnymi statystycznie korzyściami w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji i innych drugorzędowych punktów końcowych w porównaniu z mitoksantronem. Stosowanie ABI i ENZ u pacjentów w II linii leczenia mCRPC również wiąże się z istotnymi statystycznie korzyściami w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji i innych drugorzędowych punktów końcowych, ale w porównaniu z placebo, tj. z brakiem leczenia. W przypadku RAD dla podgrupy chorych leczonych wcześniej DOC wykazano korzyść w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo (brak innych punktów oceny skuteczności w tej podgrupie chorych dla RAD). Akceptując ograniczenia porównania badań między sobą (istotne różnice w projektach badań oraz włączanych do nich populacji pacjentów), wydaje się że nie jest możliwe wykazanie przewag jednej technologii nad drugą.

Porównanie pośrednie abirateronu z kabazytakselem przeprowadzono w ramach analiz złożonych do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), dotyczących abirateronu w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel przez

wspólne komparatory - mitoksantron podawany wraz z kortykosteroidem, oraz same kortykosteroidy, z uwzględnieniem wartości ryzyka względnego wraz z przedziałami ufności z włączonych badań klinicznych z zastosowaniem złożonej metaanalizy sieciowej.¹⁰ Wykorzystując hazardy względne (ang. *hazard ratio*, HR) wystąpienia zgonu w danym punkcie czasowym, przedstawione w analizowanych publikacjach, oszacowano ten parametr dla porównania abirateronu z kabazytakselem: HR=1,05 [95% CI*: 0,77; 1,38]. W ramach analizy wrażliwości wykonano analizę, w której do modelu użyto danych opublikowanych w postaci pełnych tekstów (tzn. nie korzystano z najbardziej aktualnych wyników przedstawionych w doniesieniach konferencyjnych). W porównaniu do głównej analizy, wynik uzyskany w ramach analizy wrażliwości wskazywał na nieco mniejsze ryzyko występowania zgonu w danym punkcie czasowym, HR=0,96 [95% CI: 0,70; 1,29], ale podobnie jak w głównej analizie wynik nie był istotny statystycznie, więc analiza potwierdziła wnioskowanie o braku istotnych różnic pomiędzy analizowanymi lekami. Mediana okresu obserwacji w badaniach wyniosła 12,8 miesięcy. Mediana czasu wolnego od progresji (PFS) wyniosła 5,6 vs 3,6 miesięcy dla abirateronu w skojarzeniu z kortykosteroidami vs kortykosteroidy oraz 8,8 vs 5,4 miesięcy dla kabazytakselu z kortykosteroidami vs mitoksantron z kortykosteroidami, przy czym mediana PFS była większa w przypadku kabazytakselu.

W przypadku porównania pośredniego przeprowadzonego w opracowaniach Fryzek 2018¹¹ i Tassinari 2018¹² analizowane terapie nie różniły się w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Dodatkowo wykazano brak istotnych różnic w PFS pomiędzy abirateronem i kabazytakselem w badaniu Fryzek 2018 i w czasie do progresji PSA pomiędzy kabazytakselem a abirateronem i dichlorkiem radu (patrz ██████████ ██████████ Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza kliniczna. Warszawa, sierpień 2018.).

Podsumowując, odnalezione dowody kliniczne w Analizie klinicznej nie pozwalają na wiarygodne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa CAB z refundowanymi obecnie w ramach programów lekowych ABI, ENZ i RAD. Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii kabazytakselem (w skojarzeniu z PRE) w porównaniu do terapii ABI, ENZ, RAD, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

* Przedział ufności (ang. *confidence interval*).

3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla kabazytakselu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania kabazytakselu ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją podczas terapii docetakselem lub po niej, w ramach nowego programu lekowego.

Kabazytaksel nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej.

1. **Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do kabazytakselu** — brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.¹³
2. **Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do kabazytakselu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków** — brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.¹³

Kabazytaksel jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.¹³

W związku z tym, że nie spełniono kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej¹³ i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej, wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Kabazytaksel wykazuje odmienny mechanizm od obecnie refundowanych leków w terapii CRPC u chorych leczonych wcześniej DOC. Odnalezione dowody kliniczne w Analizie klinicznej (patrz [redacted] Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza kliniczna. Warszawa, sierpień 2018.) nie pozwalają na wiarygodne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa CAB z refundowanymi obecnie w ramach programów lekowych ABI, ENZ i RAD a zatem na wskazanie przewag któregośkolwiek z tych leków nad innymi. CAB wykazuje istotne korzyści kliniczne w porównaniu do leczenia mitoksantronem.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka

spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.¹³

W związku z powyższym, kabazytaksel kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”¹³ Stąd dla analizowanego problemu decyzyjnego można uznać, że zachodzą okoliczności wskazane w art. 13.3 ustawy refundacyjnej.

4 Zakres analizy – minimalne wymagania

Odnalezione dowody kliniczne w Analizie klinicznej (patrz [REDAKTOWANE] Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza kliniczna. Warszawa, sierpień 2018.) nie pozwalają na wiarygodne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa CAB z refundowanymi obecnie w ramach programów lekowych ABI, ENZ i RAD. Akceptując ograniczenia porównania odnalezionych w Analizie klinicznej badań między sobą (istotne różnice w projektach badań oraz włączanych do nich populacji pacjentów) nie jest możliwe wykazanie przewagi jednej technologii nad drugą.

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii kabazytaksem (w skojarzeniu z PRE) w porównaniu do terapii ABI, ENZ, RAD, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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:¹⁴ „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” W związku z powyższym w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zamiennie, zgodnie §5 ust. 4 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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, oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa).

Konsekwencją braku przeprowadzenia oszacowań:

- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ);

jest brak zestawień tabelarycznych wartości i założeń, na podstawie których nie wykonano tych oszacowań.

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy jedynie do kosztów stosowania technologii (tj. kosztu zakupu leków i kosztów powiązanych, patrz rozdz. 10; analiza minimalizacji kosztów). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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; „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

5 Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją podczas terapii docetakselem lub po niej, co odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu dla kabazytakselu i populacji badania klinicznego TROPIC.

6 Strategia i technika analityczna

Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej (patrz [REDAKTOWANE]) Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza kliniczna. Warszawa, sierpień 2018.) przeprowadzono *de novo* analizę minimalizacji kosztów.

W ramach modelu wykonano prosty kalkulator kosztów w programie Microsoft Excel 2016.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, kosztów podania leków w ramach programów lekowych, kosztów leczenia skojarzonego prednizonem, kosztów profilaktyki G-CSF, kosztów kwalifikacji do programu i monitorowania w programie.

Nie uwzględniono kosztów niemedyceńskich i pośrednich, ponieważ uznano, że ze względu na charakter schorzenia i pozycję leku jako alternatywnej opcji terapeutycznej, ewentualne różnice w kosztach między terapiami są pomijalnie małe i nie mają znaczącego wpływu na wyniki analizy.

Wnioskowane jest finansowanie kabazytakselu w ramach nowego programu lekowego. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Ceny leków refundowanych oszacowano w oparciu o Obwieszczenie MZ (lista refundacyjna na lipiec-sierpień 2018 r.) i dane sprzedażowe NFZ (komunikat DGL za styczeń-kwiecień 2018 r.).^{1,24}

Odnalezione analizy ekonomiczne dla CAB w leczeniu chorych z CRPC po wcześniejszym stosowaniu DOC patrz rozdz. 12.

7 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT³⁴ oraz rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu,¹⁴ analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT³⁴: „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.” Ze względu na wnioskowanie finansowania CAB w ramach programu lekowego oraz finansowanie komparatorów również w ramach programu lekowego, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta. Wyjątek stanowi koszt prednizonu/prednizolonu stosowanego jako leczenie skojarzone z kabazytakselem i abirateronem, jednakże koszt ten jest znikomy w porównaniu z pozostałymi kosztami uwzględnionymi w analizie. Również koszty po zakończeniu leczenia w programie lekowym różnią się w zależności od przyjętej perspektywy, jednakże różnica ta wynosi jedynie ok. 1,5% (10 PLN na cykl 21-dniowy). W związku z powyższym analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta rozpatrywana jest jedynie w ramach analizy wrażliwości.

8 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT: „W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok.”

W niniejszej analizie przyjęto roczny horyzont czasowy. Założono, że wszyscy chorzy dożywają do końca tego okresu (mediana przeżycia całkowitego dla CAB, ABI, ENZ, RAD jest zbliżona i przekracza rok zgodnie z wynikami Analizy klinicznej (patrz [REDAKTOWANE] Kabazytaksel (Ievtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza kliniczna. Warszawa, sierpień 2018.)).

9 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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), jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.¹⁴

Przyjęty w niniejszej analizie horyzont nie przekracza roku, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

10 Koszty terapii

W analizie uwzględniono koszty zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. kosztów nabycia substancji czynnych, podania leków, leczenia skojarzonego prednizonem/prednizolonem, profilaktyki czynnikami stymulującymi wzrost kolonii granulocytarnych (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) oraz kwalifikacji do programu i monitorowania w programie, a także koszty po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego. W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych — patrz rozdz. 16. Zgodnie z zestawieniem wyników badań klinicznych dla CAB, ABI, ENZ, RAD w przeprowadzonej Analizie klinicznej (patrz ██████████

██████████ Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza kliniczna. Warszawa, sierpień 2018.) zdarzenia niepożądane łącznie występują u zbliżonego odsetka chorych leczonych aktywnie (tj. u ponad 90% chorych leczonych CAB, ENZ i RAD, brak danych dla ABI). Wobec tego należy uznać, że koszty leczenia działań niepożądanych nie stanowią kosztów różniących pomiędzy stosowanymi terapiami, zatem mogą zostać pominięte w przedmiotowej analizie.

Nie uwzględniono również kosztów niemedycznych i pośrednich, ponieważ uznano, że ze względu na charakter schorzenia (wysoka średnia wieku) i pozycję leku jako terapii stosowanej u chorych z zaawansowaną chorobą (krótkie przeżycie chorych, koszty generowane przede wszystkim w ramach leczenia pacjentów), ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe.

Wszystkie koszty są podane w PLN i są aktualne na lipiec-sierpień 2018 r. i uwzględniają obowiązujące od 1 lipca 2018 roku obwieszczenie Ministra Zdrowia określające warunki refundacji leków w Polsce oraz dane sprzedażowe NFZ za styczeń-kwiecień 2018.¹²⁴

W obliczeniach przyjęto, że przeciętny rok trwa 365,25 dni.

10.1 Koszty nabycia substancji czynnych

Koszty interwencji (CAB) i komparatorów (ABI, ENZ, RAD) są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w związku z brakiem dopłaty do leków przez pacjenta. W przypadku kabazytakselu i dichlorku radu-223 uwzględniono, że NFZ płaci tylko za faktycznie zużyte mg (kwestia ta nie dotyczy abirateronu i enzalutamidu). Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich (pacjenci przyjmują 100% dawki przewidywanej w leczeniu).

10.1.1 Dawkowanie leków

Zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnymi na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA):

- zalecana dawka CAB wynosi 25 mg/m² powierzchni ciała (pc.), podawana w 1-godzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie (podanie dożylne, długość cyklu 21 dni), w połączeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg podawanym codziennie podczas leczenia;¹⁵
- zalecana dawka ABI to 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawane jednorazowo raz na dobę (podanie doustne, codziennie); w leczeniu mCRPC abirateron stosuje się w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę;¹⁶
- zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej (podanie doustne, codziennie);¹⁷
- dawka dichlorku radu Ra-223 to 55 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach (podanie dożylne w postaci powolnego wstrzyknięcia – zazwyczaj do 1 minuty, długość cyklu 28 dni).¹⁸

Powierzchnia ciała

Dawkowanie kabazytakselu jest zależne od powierzchni ciała chorego.

W analizie podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) założono, że średnia powierzchnia ciała chorego z rakiem gruczołu krokowego wynosi [REDACTED] m² na podstawie dostępnych danych sprzedażowych i epidemiologicznych dla Polski. Przyjęta wartość stanowi wartość uśrednioną z 3 wartości:

[REDACTED]

W oparciu o przyjętą powierzchnię ciała chorego wyliczono średnie rzeczywiste (ilość podanych miligramów) zużycie leków u chorych z mHRPC. Zużycie kabazytakselu przy założeniu średniej powierzchni ciała chorych w Polsce ([REDACTED] m²) dla 1 cyklu leczenia i mediany cykli leczenia z badania TROPIC podano w tabeli 8.

[REDACTED]

† Do obliczeń kosztów w przypadku leków, których dawkowanie oparte jest na masie ciała (wchodzących w skład leczenia II rzutu oraz leczenia działań niepożądanych) założono, że średnia masa ciała osoby dorosłej wynosi 70 kg.

[Redacted content]

Tab. 2. Zużycie kabazytakselu przy założeniu średniej powierzchni ciała chorych w Polsce (m²) dla 1 cyklu leczenia i mediany/średniej cykli leczenia z badania TROPIC.

Lek	1 fiolka	1 cykl	Średnia cykli
Kabazytaksel	60 mg	[Redacted]	[Redacted]

Dane z powyżej opisanych źródeł ([Redacted]) są specyficzne dla Polski, dzięki czemu mogą odzwierciedlać rzeczywistą wartość tego parametru. Dodatkowo, dane są spójne i mieszczą się w wąskim zakresie [Redacted] co potwierdza zasadność przyjęcia wartości [Redacted] m² za średnią powierzchnię ciała chorego z rakiem gruczołu krokowego w ramach analizy podstawowej.

W ramach analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) badano wpływ alternatywnej powierzchni ciała na wyniki analizy, przyjmując wartość powierzchni ciała z badania TROPIC [Redacted]

Masa ciała

Dawkowanie dichlorku radu Ra-223 jest zależne od masy ciała chorego.

W analizie założono, że średnia masa ciała chorego z rakiem gruczołu krokowego wynosi [Redacted]. Należy zauważyć, że jest to wartość zbliżona do średniej masy ciała mężczyzn w wieku 36-81 lat w Polsce z nowotworami głowy i szyi.²⁰

10.1.2 Długość terapii

W związku ze zweryfikowanym niedawno przez AOTMiT zleceniem MZ nr 008/2017 dotyczącym analizowanej jednostki chorobowej (wniosek o objęcie refundacją enzalutamidu w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”) w analizie uwzględniono wartości długości leczenia abirateronem (5,6 miesiąca) i enzalutamidem (8,3 miesiąca) przyjęte w analizie wpływu na budżet w ramach tego zlecenia.²¹ W zleceniu tym brak jest długości leczenia dla CAB i RAD, dlatego w niniejszej analizie uwzględniono długość leczenia dla kabazytakselu i radu na podstawie mediany liczby cykli odpowiednio z badania TROPIC (tj. 6 cykli) i z badania ALSYMPCA (tj. 6 cykli).^{22,23}

Tab. 3. Długość terapii kabazytakselem, abirateronem, enzalutamidem i dichlorkiem radu Ra-223 przyjęta w analizie.

Lek	Liczba cykli/miesiący terapii	Liczba dni terapii	Źródło
Kabazytaksel	6 cykli 21-dniowych	126	TROPIC
Abirateron	5,6 miesiąca	170	Zlecenie MZ dla AOTMiT nr 008/2017
enzalutamid	8,3 miesiąca	253	Zlecenie MZ dla AOTMiT nr 008/2017
dichlorek radu Ra-223	6 cykli 28-dniowych	168	ALSYMPCA

Miesiąc = ok. 30,44 dni.

10.1.3 Koszt interwencji

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN

[Redacted text block]

[Redacted text line]

Parametr	Wartość	Uwagi
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Parametr	Wartość	Uwagi
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszt całej terapii (tj. 6 21-dniowych cykli) w zależności od wariantu analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 7. Koszt całej terapii kabazytakselem.

Powierzchnia ciała*	Długość terapii**	Analiza z RSA	Analiza bez RSA
[REDACTED]	6 cykli 21-dniowych	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	6 cykli 21-dniowych	[REDACTED]	[REDACTED]

* patrz rozdz. 10.1.1; ** patrz rozdz. 10.1.2.

10.1.4 Koszty komparatorów

Koszty ABI, ENZ i RAD przyjęto w oparciu o dane sprzedażowe Departamentu Gospodarki Lekami (DGL)²⁴. Przyjęcie kosztów z Obwieszczenia MZ¹ nie odzwierciedlałoby rzeczywistych kosztów tych leków (tj. z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka).

Na czas aktualizacji analizy najnowsze dostępne dane sprzedażowe NFZ dotyczyły okresu styczeń-kwiecień 2018 r. Koszy leków w kolejnych miesiącach 2018 r. zgodnie z danymi sprzedażowymi za rok 2018 zebrano w poniższej tabeli. Ze względu na duże zmiany cen ENZ i RAD w kolejnych miesiącach sprzedaży do analizy podstawowej przyjęto średnią ważoną (liczbą sprzedanych opakowań) z poszczególnych miesięcy roku 2018, a do analizy wrażliwości ceny za kwiecień 2018 r.

Ceny jednostkowe komparatorów ABI, ENZ, RAD są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w związku z brakiem dopłaty do leków przez pacjenta.

Tab. 8. Ceny jednostkowe komparatorów w edług danych sprzedażowych DGL za 2018 rok²⁴ - Koszt 1 opak. dla NFZ/NFZ i pacjenta*, PLN.

Preparat	Liczba dawek dobowych w opak.	Styczeń	Luty	Marzec	Kwiecień (SA)	Średnia (BC)
Zytiga (250 mg, 120 tabl.)	30	6 852,00	6 852,00	6 852,00	6 852,00	6 852,00
Zytiga (500 mg, 60 tabl.)	30	brak	6 852,00	6 852,00	6 852,00	6 852,00
Xtandi (40 mg, 112 kaps.)	28	1 722,71	4 374,79	6 342,40	9 119,31	6 509,38
Xofigo (1100 kBq/ml, 1 fiolka 6 ml)	██████ ██████ ██████	brak	7 667,02	0,90 (błąd***)	2 907,92	3 474,93

mc. – masa ciała; * brak dopłaty świadczeniobiorcy; ** założenie arbitralne (patrz rozdz. 10.1.1); *** ze względu na nieprawdopodobny koszt RAD w marcu wykluczono go ze średniej.

Koszt całej terapii (długość terapii patrz rozdz. 10.1.2) ABI, ENZ i RAD przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 9. Koszt całej terapii ABI, ENZ, RAD.

Terapia	Koszt 1 opak., PLN*	Długość terapii**	Koszt terapii na 1 pacjenta, PLN*
Analiza podstawowa (BC)			
ABI***	6 852,00	5,6 miesiąca	38 930,78
ENZ	6 509,38	8,3 miesiąca	58 731,16
RAD	3 474,93	6 cykli 28-dniowych	20 849,60
Analiza wrażliwości (SA)			
ABI***	6 852,00	5,6 miesiąca	38 930,78
ENZ	9 119,31	8,3 miesiąca	82 279,39
RAD	2 907,92	6 cykli 28-dniowych	17 447,50

* takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta; ** patrz rozdz. 10.1.2; *** koszt średni z refundowanych preparatów ABI ważony liczbą sprzedanych opakowań w kwietniu 2018 r.

10.2 Koszty podania

Koszty podania przypisano w oparciu o Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.²⁵ Koszty podania są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta — koszty w całości ponoszone są przez NFZ.

Koszty podania dożylnego

Kabazytaksel i dichlorek radu-223 są lekami podawanymi dożylnie. Koszt podania dożylnego dla kabazytakselu przyjęto w oparciu o wycenę hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu wg Zarządzenia Nr 75/2018/DGL, tj. na 486,72 PLN za 1 podanie leku — 23,18 PLN na dzień. W przypadku podania dożylnego dichloru radu Ra-223 przyjęto koszt podania dożylnego dla kabazytakselu w oparciu o wycenę świadczenia „przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichloru radu Ra-223” wg Zarządzenia Nr 75/2018/DGL, tj. na 600 PLN/podanie leku — 21,43 PLN na dzień.

Koszty podania doustnego

Abirateron i enzalutamid podawane są doustnie. Koszt podania doustnego oszacowano na 0,90 PLN na dzień (ABI i ENZ podawane są codziennie) w oparciu o wycenę przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu wg Zarządzenia Nr 75/2018/DGL (tj. 108,16 PLN) oraz maksymalny okres, na który można wydać lek (maksymalnie recepta może być wydana na 120 dni stosowania leku²⁶).

Tab. 10. Koszty podania uwzględnione w analizie.

Podanie	Koszt 1 podania dla NFZ/ NFZ i pacjenta, PLN	Koszt podania na dzień dla NFZ/ NFZ i pacjenta, PLN/d
dożylnie CAB	486,72*	23,18
dożylnie RAD	600,00**	21,43
doustne ABI i ENZ	108,16***	0,90

* w oparciu o wycenę hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu wg Zarządzenia Nr 75/2018/DGL; ** w oparciu o wycenę świadczenia przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichloru radu Ra-223 wg Zarządzenia Nr 75/2018/DGL; *** w oparciu o wycenę przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu wg Zarządzenia Nr 75/2018/DGL.

Koszty podań CAB, ABI, ENZ, RAD na całkowitą długość terapii (patrz rozdz. 10.1.2) zebrano w tabeli poniżej.

Tab. 11. Koszt podań CAB, ABI, ENZ, RAD na całkowitą długość terapii.

Terapia	Długość terapii*	Koszt podań na 1 pacjenta, PLN**
CAB	6 cykli 21-dniowych	2 920,32
ABI	5,6 miesiąca	153,63
ENZ	8,3 miesiąca	227,70
RAD	6 cykli 28-dniowych	3 600,00

* patrz rozdz. 10.1.2; ** takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

10.3 Koszty leczenia skojarzonego prednizonem/prednizolonem

Zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnymi na stronie Europejskiej Agencji Leków kabazytaksel i abirateron podawane są w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.^{15,16} W przypadku ENZ i RAD brak jest leczenia skojarzonego.^{17,18}

Koszt prednizonu/prednizolonu (PRE) oszacowano w oparciu o Obwieszczenie MZ (lista refundacyjna na lipiec-sierpień 2018 r.) i dane sprzedażowe NFZ (komunikat DGL za kwiecień 2018 r.).^{1,24} Dla preparatów dostępnych na moment opracowywania analizy na liście refundacyjnej refundowanych w leczeniu nowotworów złośliwych[†] oszacowano cenę średnią za mg substancji czynnej ważoną udziałem w rynku obliczonym na podstawie danych sprzedażowych NFZ.²⁴ W związku z różnicami cen poszczególnych opakowań na liście refundacyjnej i tymi wynikającymi z danych sprzedażowych do oszacowania kosztów użyto ceny niższej dla każdego z preparatów (perspektywa NFZ; w przypadku perspektywy łącznej do niższej ceny dla NFZ dodano wysokość dopłaty świadczeniobiorcy z listy refundacyjnej). Średni koszt prednizonu/prednizolonu oszacowano na 0,05 PLN/mg z perspektywy NFZ i 0,07 PLN/mg z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Możliwe są niewielkie wahania ceny średniej w wyniku zmian struktury sprzedaży i limitów/cen jednostkowych leków, jednakże ich wpływ na wyniki analizy jest pomijalny.

[†] Tj. bez encortolonu (prednizolonu), który refundowany jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, jednakże zgodnie z ChPL do wskazań tych nie należy HRPC (<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1>, stan na 29.07.2018 r.).

Tab. 12. Koszty leczenia skojarzonego prednizonem/prednizolonem uwzględnione w analizie.

Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Udział w rynku*	Koszt NFZ za mg leku**	Koszt NFZ+pacjenta za mg leku***
Encorton, tabl. 1 mg	20 szt.	5909990170616	0,3%	0,01	0,37
Encorton, tabl. 10 mg	20 szt.	5909990405312	28,1%	0,04	0,09
Encorton, tabl. 20 mg	20 szt.	5909990405411	33,5%	0,05	0,06
Encorton, tabl. 5 mg	100 szt.	5909990641192	28,1%	0,05	0,05
Encorton, tabl. 5 mg	20 szt.	5909990641185	10,1%	0,03	0,09
Prednizon/prednizolon - koszt średni ważony udziałem w rynku wg danych sprzedażowych NFZ (komunikat DGL za kwiecień 2018 r. ²⁴)				0,05	0,07

* liczony po sprzedanych mg wg danych sprzedażowych NFZ (komunikat DGL za kwiecień 2018 r.²⁴); ** koszt minimalny spośród kosztu oszacowanego w oparciu o ceny z Obwieszczenia MZ¹ oraz o ceny wg danych sprzedażowych²⁴; *** do kosztu minimalnego dla NFZ dodano wysokość dopłaty świadczeniobiorcy z listy refundacyjnej¹.

Koszty leczenia skojarzonego prednizonem/prednizolonem (stosowanego w przypadku CAB i ABI) na całkowitą długość terapii (patrz rozdz. 10.1.2) zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 13. Koszt leczenia skojarzonego PRE dla CAB, ABI, ENZ, RAD na całkowitą długość terapii

Terapia	Długość terapii*	Całkowity koszt PRE na 1 pacjenta, PLN	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta
CAB	6 cykli 21-dniowych	58,09	86,72
ABI	5,6 miesiąca	78,58	117,31
ENZ	8,3 miesiąca	nie dotyczy	nie dotyczy
RAD	6 cykli 28-dniowych	nie dotyczy	nie dotyczy

* patrz rozdz. 10.1.2.

10.4 Koszty profilaktyki G-CSF

Koszty profilaktyki G-CSF oszacowano w oparciu o odsetek chorych otrzymujących G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej i średnią długość leczenia G-CSF na cykl w ramach profilaktyki pierwotnej wg badania TROPIC oraz wycenę hospitalizacji związanej z wykonaniem programu w oparciu o Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego

Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego.^{2,25} Koszty profilaktyki G-CSF są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta — koszty w całości ponoszone są przez NFZ.

W związku z tym iż w praktyka kliniczna stosowania G-CSF może różnić się od tej zaobserwowanej w badaniu TROPIC, w ramach analizy wrażliwości testowano zmianę odsetka chorych otrzymujących G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej z 25,49% wg badania TROPIC² na 55,1% zgodnie z wynikami europejskich programów *compassionate-use programmes* (CUP) i *expanded-access programmes* (EAP) przedstawionych w publikacji Heidenreich 2014²⁷.

Tab. 14. Koszty profilaktyki G-CSF uwzględnione w analizie.

Odsetek chorych otrzymujących G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej, %	Średnia długość leczenia G-CSF na cykl w ramach profilaktyki pierwotnej, dni	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu, PLN/dzień	Koszt NFZ/NFZ i pacjenta, PLN/cykl	Koszt NFZ/NFZ i pacjenta, PLN/dzień
25,49* (badanie TROPIC) do BC	4,1** (badanie TROPIC)	486,72*** (Zarządzenie Nr 75/2018/DGL)	384,60 (BC)	18,31 (BC)
lub			lub	lub
55,1 (CUP/EAP) do SA - opis w tekście			831,37 (SA)	39,59 (SA)

* średnia ważona z wszystkich cykli leczenia CAB w badaniu TROPIC²; ** średni czas trwania leczenia G-CSF dla wszystkich leczonych pacjentów w badaniu TROPIC²; koszty przypisano dla okresu o dzień krótszego (tj. 3,1 dnia w związku z tym, iż 1 dzień hospitalizacji będzie rozliczany w ramach podania leku (patrz rozdz. 10.2); *** w oparciu o wycenę hospitalizacji związanej z wykonaniem programu wg Zarządzenia Nr 75/2018/DGL²⁵.

Koszty profilaktyki G-CSF (stosowanego w przypadku CAB) na całkowitą długość terapii (patrz rozdz. 10.1.2) zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 15. Koszt profilaktyki G-CSF na całkowitą długość terapii.

Terapia	Długość terapii*	Całkowity koszt profilaktyki G-CSF na 1 pacjenta, PLN**
CAB	6 cykli 21-dniowych	2 307,61
ABI	5,6 miesiąca	nie dotyczy
ENZ	8,3 miesiąca	nie dotyczy
RAD	6 cykli 28-dniowych	nie dotyczy

* patrz rozdz. 10.1.2; ** takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

10.5 Koszty kwalifikacji i monitorowania

Koszty kwalifikacji i monitorowania są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta — koszty w całości ponoszone są przez NFZ.

Koszty kwalifikacji do programu

W obowiązujących programach lekowych dla ABI, ENZ i RAD brak jest kosztów kwalifikacji do programu (patrz Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej²⁵). W związku z powyższym założono również brak kosztów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego dla kabazytakselu.

Koszty monitorowania w programie

Zgodnie z katalogiem ryczałów za diagnostykę w programach lekowych ryczałt roczny dla diagnostyki w programie leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wynosi 2758,08 PLN (patrz Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej²⁵). Założono, że koszt monitorowania w ramach programu lekowego dla CAB będzie taki jak dla ABI, ENZ, RAD, tj. 2758,08 PLN/rok. Rozliczenie diagnostyki może być dokonywane w częściach wykonanych.

Koszty jednostkowe kwalifikacji (brak kosztów monitorowania) uwzględnione w analizie zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 16. Koszty jednostkowe kwalifikacji i monitorowania uwzględnione w analizie (Zarządzenie Nr 75/2018/DGL).

Lek	Kwalifikacja - koszt NFZ/NFZ i pacjenta, PLN (koszt jednorazowy)	Monitorowanie - koszt NFZ/NFZ i pacjenta, PLN/cykl	Monitorowanie - koszt NFZ/NFZ i pacjenta, PLN/dzień
ABI, ENZ, RAD	0,00*	2758,08**	7,55
CAB	0,00*	2758,08** (założenie - jak dla ABI, ENZ, RAD)	7,55

* brak jest kosztów kwalifikacji do programu leczenia raka gruczołu krokowego wg Zarządzenia Nr 75/2018/DGL²⁵; ** diagnostyka w programie leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wg Zarządzenia Nr 75/2018/DGL²⁵.

Koszty kwalifikacji i monitorowania na całkowitą długość terapii (patrz rozdz. 10.1.2) zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 17. Koszt kwalifikacji i monitorowania na całkowitą długość terapii.

Terapia	Długość terapii**	Całkowity koszt kwalifikacji na 1 pacjenta, PLN***	Całkowity koszt monitorowania na 1 pacjenta, PLN***
CAB	6 cykli 21-dniowych	0,00*	951,45
ABI	5,6 miesiąca	0,00*	1 287,10
ENZ	8,3 miesiąca	0,00*	1 907,67
RAD	6 cykli 28-dniowych	0,00*	1 268,60

* brak jest kosztów kwalifikacji do programu leczenia raka gruczołu krokowego wg Zarządzenia Nr 75/2018/DGL²⁵; ** patrz rozdz. 10.1.2; *** takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

10.6 Koszty po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego

Po zakończeniu leczenia ABI, ENZ, RAD, CAB w ramach programu lekowego (PL) do końca horyzontu czasowego przyjętego w analizie uwzględniono koszty opieki nad chorym (leków i monitorowania) przypisane w oparciu o zlecenie MZ dla AOTMiT nr 008/2017 (dotyczące wniosku o objęcie refundacją enzalutamidu w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”) dla enzalutamidu — patrz tabela poniżej.²¹

Tab. 18. Koszty po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego uwzględnione w analizie.

Lek	Koszt NFZ/NFZ i pacjenta, PLN/cykl 21-dniowy*	Koszt NFZ/NFZ i pacjenta, PLN/dzień
Po ABI, ENZ, RAD, CAB	698,87/709,10	33,28/33,77

* zlecenie nr 008/2017 dla enzalutamidu.²¹

Koszty po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego w rocznym horyzoncie czasowym analizy (patrz rozdz. 8) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Koszty po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego w horyzoncie czasowym analizy na 1 pacjenta.

Terapia	Długość terapii*	Całkowite koszty po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego na 1 pacjenta, PLN	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta
Po CAB	7,9 mies.	7 962,13	8 078,68
Po ABI	6,4 mies.	6 482,85	6 577,75
Po ENZ	3,7 mies.	3 747,90	3 802,76
Po RAD	6,5 mies.	6 564,39	6 660,48

* 12 miesięcy pomniejszone o czas leczenia w ramach programu lekowego, tj. o 6 cykli 21-dniowych dla CAB, 5,6 miesiąca dla ABI, 8,3 miesiąca dla ENZ i 6 cykli 28-dniowych dla RAD.

11 Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości uwzględniono zmianę następujących parametrów:

- średniej powierzchni ciała chorego [redacted] - patrz rozdz. 10.1.1;
- kosztów ABI, ENZ, RAD z kosztów średnich za rok 2018 (przyjęcie kosztów średnich do BC związane jest z dużymi zmianami kosztów ENZ i RAD w kolejnych miesiącach sprzedaży) na koszty najbardziej aktualne na czas aktualizacji analizy - patrz rozdz. 10.1.4;
- kosztu leczenia skojarzonego prednizonem/prednizolonem w związku ze zmianą perspektywy analizy na perspektywę wspólną NFZ i pacjenta — patrz rozdz. 7 i 10.3;
- odsetka chorych otrzymujących G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej z 25,49% wg badania TROPIC² na 55,1% zgodnie z wynikami europejskich programów *compassionate-use programmes* (CUP) i *expanded-access programmes* (EAP) przedstawionych w publikacji Heidenreich 2014²⁷ — patrz rozdz. 10.4.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono razem z wynikami analizy podstawowej w rozdz. 15.

Tab. 20. Parametry zmienione w ramach analizy wrażliwości.

Oznaczenie scenariusza	Zmieniany parameter	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości
SA 1	powierzchnia ciała wpływająca na koszt terapii CAB (tj. na zużycie leku) - patrz rozdz. 10.1.1 i 10.1.2	[redacted]	[redacted]
SA 2	koszty nabycia ABI, ENZ i RAD - patrz rozdz. 10.1.4	koszty ABI, ENZ, RAD z RSA oszacowane na podstawie średniej z danych sprzedażowych NFZ za rok 2018 ²⁴ - patrz Tab. 8 i Tab. 9	koszty ABI, ENZ, RAD z RSA oszacowane na podstawie danych sprzedażowych NFZ za kwiecień 2018 r. ²⁴ - patrz Tab. 8 i Tab. 9
SA 3	koszty leczenia skojarzonego prednizonem/prednizolonem w związku ze zmianą perspektywy analizy — patrz rozdz. 7 i 10.3	perspektywa NFZ, tj. 0,05 PLN/mg prednizonu/prednizolonu	perspektywa wspólna NFZ i pacjenta, tj. 0,07 PLN/mg prednizonu/prednizolonu

SA 4	odsetek chorych otrzymujących G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej — patrz rozdz. 10.4	25,49% wg badania TROP- IC ²	55,1% zgodnie z wynikami europejskich programów CUP i EAP ²⁷
-------------	---	--	---

12 Opublikowane analizy ekonomiczne

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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), należy przeprowadzić przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.¹⁴

W związku z powyższym przeszukiwano bazy: MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Embase.com*), *the Cochrane Library* i *the Center for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* z datą odcięcia 03 kwietnia 2018 r. W dniu 24 lipca 2018 r. przeprowadzono aktualizację przeglądu.

Wyszukiwania nie ograniczono do konkretnej jednostki chorobowej i populacji. Ze względu na szeroko ujęty problem decyzyjny, strategię dla bazy MEDLINE, EMBASE i Cochrane przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania bez wykorzystania dodatkowych filtrów.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie - strategia wyszukiwania patrz aneks (rozdz. 18.1.1).

Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.^{2B} W przypadku przeszukiwania baz CRD i *Cost-effectiveness Analysis Registry* zastosowano słowa kluczowe *cabazitaxel*, *kabazitaxel* i *Jevtana*.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (K.B., W.W.).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 03 kwietnia 2018 r. zidentyfikowano 17 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. W ramach aktualizacji przeglądu z 24 lipca 2018 r. zidentyfikowano 1 dodatkową publikację. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie (rozdz. 18.1.2).

Kryteria włączenia:

- Analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania CAB z ABI/ENZ/RAD w docelowej populacji chorych.
- Ograniczono się do badań opublikowanych pełnotekstowo w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia:

- Wykluczono badania dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.
- Wykluczono analizy wpływu na budżet, analizy kosztów choroby i analizy kosztów leczenia nieuwzględniające efektów zdrowotnych.
- Wykluczono analizy, w których nie przedstawiono różnicy w kosztach i efektach pomiędzy CAB a ABI/ENZ/RAD a jedynie zestawiono wyniki dla tych leków osobno.
- Wykluczono przeglądy analiz ekonomicznych niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.[§]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 publikacji pełnotekstowych dotyczące oceny kosztów efektywności stosowania kabazytakselu w II rzucie leczenia chorych z mHRPC: Peters 2018, NICE 2017/ScHARR 2015, Wilson 2014, Zhong 2013. W toku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono innych dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia.

12.1 Wyniki przeglądu analiz ekonomicznych

Publikacja Kearns 2017 (NICE 2017) dotyczy raportu Wnioskodawcy przedstawionego *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) oraz krytycznej oceny tego raportu przez *the School of Health and Related Research Technology Appraisal Group at the University of Sheffield* (ScHARR) jako *Evidence Review Group Report* (ERG; ScHRR 2015).^{29,30} W raporcie Wnioskodawcy wykorzystano zaktualizowany model ekonomiczny użyty we wcześniejszym wniosku – model kohortowy Markowa utworzony w programie Microsoft Excel®.³¹ Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (10 lat) z perspektywy NHS i *Personal Social Services*. Zastosowano stopę dyskontową 3,5% na koszty i efekty. W modelu uwzględniono 3 stany zdrowotne: choroba stabilna, choroba postępująca i zgon. Założono brak strat leku. Komparatory stanowiły: mitoksantron (nierozpatrywany w niniejszej analizie), abirateron i enzalutamid – w przypadku porównania z ABI i ENZ dla CAB uwzględniono całkowitą populację ITT z badania TROPIC. Ograniczeniem analizy jest brak porównania CAB z radem dla subpopulacji chorych z przerzutami do kości. Dane dotyczące skuteczności (przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby) pochodziły z badania TROPIC, COU-AA-301 i AFFIRM,

[§] sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, przy predefiniowanych kryteriach przeszukiwania i selekcji badań.

odpowiednio dla CAB, ABI i ENZ (wykonano NMA przy założeniu, że skuteczność w ramionach kontrolnych w tych badaniach jest zbliżona). Zastosowano odmienne podejście odnośnie chorych, którzy przerywali leczenie – w przypadku CAB chorzy mogli zostać w stanie stabilnym choroby, a w przypadku ABI i ENZ nie, co stanowi ograniczenie analizy. Poza kosztami leków uwzględniono koszty prednizonu, premedykacji, podania, agonistów LHRH w fazie stabilnej, leczenia ZN, oraz leczenia po progresji (MIT lub BSC) i koszty opieki u schyłku życia. **Oszacowano, że CAB stanowi tańszą i bardziej skuteczną opcję od ABI. Oszacowano, że CAB stanowi tańszą, ale mniej skuteczną opcję od ENZ – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano na 212 038 GBP/QALY (1 018 249 PLN/QALY**).** W przypadku dodatkowych analiz wykonanych przez ERG inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla porównania ENZ z CAB wyniósł 136 902 GB/QALY (DSA)/142 180 GBP/QALY (PSA) lub 152 914 GBP/QALY (DSA)/158 873 GBP/QALY (PSA)^{††} w zależności od tego czy uwzględniono straty leku związane z ilością leku w opakowaniu czy nie.

Publikacja **Peters 2018** stanowi holenderską analizę ekonomiczną dla radu-223 w populacji chorych z mCRPC wcześniej leczonych DOC. Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (5 lat) z perspektywy społecznej. W analizie uwzględniono skuteczność, objawowe zdarzenia kostne (SSE) oraz dane na temat bezpieczeństwa uzyskane z porównań pośrednich. Dane na temat zdarzeń kosztnych dla kabazytakselu przyjęto jak dla radu-223 (brak specyficznych danych dla CAB). Wykorzystano model kohortowy Markowa złożony z 5 stanów zdrowia: PFS bez SSE, PFS z SSE, progresja bez SSE, progresja z SSE, zgon. Uwzględniono 3 grupy kosztów: 1) bezpośrednie medyczne, w tym nabycia leków, wizyt szpitalnych i ambulatoryjnych, podania terapii, monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych i SSE; 2) bezpośrednie niemedyce, w tym koszty opieki nieformalnej nad chorym; 3) pośrednie niemedyce, w tym koszty utraty produktywności. **RAD w przypadku porównania z kabazytaksem stanowił terapię dominującą,** związaną z kosztami niższymi o 4 665 EUR (tj. 19 538 PLN^{††}; wynikające z niższych kosztów leku, podania i zdarzeń niepożądanych) i QALY wyższym o 0,01.

Celem publikacji **Wilsson 2014** było oszacowanie kosztów-użyteczności abirateronu, kabazytakselu i enzalutamidu w porównaniu do placebo u chorych z mCRPC z progresją pomimo wcześniejszego leczenia DOC.³² W tym celu skonstruowano drzewo decyzyjne porównujące 3 terapie w leczeniu chorych z mCRPC w ciągu 18-miesięcznego okresu, z perspektywy społecznej. Węzły losowe dotyczą początkowej wartości oceny bólu jako wskaźnika ciężkości stanu chorego oraz ciężkich ZN (tj. stopnia 3 i 4 – neutropenii, zda-

** Zgodnie ze średnimi kursami walut według Narodowego Banku Polskiego (NBP) z dnia 12.04.2018 (1 GBP = 4,8022 PLN). W raporcie ScHARR podano trochę inne wyniki dla CAB vs ENZ: analiza deterministyczna 241 968 GBP/QALY, probabilistyczna analiza wrażliwości 253 956 GBP/QALY.

^{††} Przyjęto wartości z erraty.

^{††} Zgodnie ze średnimi kursami walut według Narodowego Banku Polskiego (NBP) z dnia 12.04.2018 (1 EUR = 4,1882 PLN).

rzeń sercowych lub napadów padaczkowych) i przeżycia. Prawdopodobieństwa, odsetki przeżywających i użyteczności zdrowia pochodzą z badań klinicznych (COU-AA-301, TROPIC i AFFIRM) i innych opublikowanych badań. Przeżycie enzalutamidu dostosowano tak, aby odpowiadało grupom placebo w innych badaniach (mediana przeżycia w grupie placebo w badaniu AFFIRM wyniosła 3,072 r.ż. a w badaniu COU-AA-301 1,917 r.ż., co wskazuje, że chorzy w badaniu AFFIRM byli zdrowsi od chorych w badaniu COU-AA-301). Koszty (stan na 2012 r., USD) obejmują koszty leków, wizyt lekarskich, procedur, testów i hospitalizacji. Krótki okres analizy skutkuje nieuwzględnieniem dyskontowania. Wartości użyteczności uwzględnione w modelu pochodzą z opublikowanych źródeł. Zgodnie z wynikami analizy, **abirateron stanowi opcję najbardziej opłacalną** (123,4 tys. USD/QALY, tj. nadal powyżej ogólnie akceptowanego progu skłonności do zapłaty) w porównaniu do placebo (prednizon w monoterapii) - dla ENZ vs ABI ICER=437,6 tys. USD/QALY, dla CAB vs ENZ ICER=351,9 tys. USD/QALY (tj. 1,2 mln PLN/QALY⁵⁵). Enzalutamid i kabazytaksel nie stanowią opcji opłacalnych w porównaniu do placebo (ICER odpowiednio 154,3 tys. USD/QALY i 163,2 tys. USD/QALY).

Celem badania **Zhong 2013** było oszacowanie kosztów-efektywności abirateronu, kabazytakselu, mitoksantronu i prednizonu u chorych z mHRPC z progresją po leczeniu DOC w USA, w oparciu o badanie TROPIC i COU-AA-301.³³ W tym celu wykorzystano model drzewa decyzyjnego. Analizę przeprowadzono z perspektywy społecznej w 18-miesięcznym horyzoncie czasowym. Węzły losowe odnoszą się do bólu wyjściowego jako wskaźnika ciężkości choroby, efektów ubocznych 3./4. stopnia i przeżycia po 18 mies. Prawdopodobieństwa przejść, przeżycie i wartości użyteczności stanów zdrowia pochodzą z opublikowanych badań. W modelu uwzględniono koszty: leków, leczenia efektów ubocznych i prewencji, radioterapii w leczeniu bólu i zgonu (stan na 2010 r., USD). Krótki okres analizy skutkuje nieuwzględnieniem dyskontowania. Zgodnie z wynikami analizy, kabazytaksel i abirateron są najskuteczniejszymi opcjami, ale również najdroższymi. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności **dla kabazytakselu vs abirateronu wynosi 956 tys. USD/QALY** (tj. 3,2 mln PLN/QALY⁵⁶; przy skłonności do zapłaty wynoszącej 100 tys. USD/QALY).

Podsumowanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych zestawiono w poniższej tabeli.

⁵⁵ Zgodnie ze średnimi kursami walut według Narodowego Banku Polskiego (NBP) z dnia 12.04.2018 (1 USD = 3,3924 PLN).

⁵⁶ Jw..

Tab. 21. Wyniki o dnalezionych analiz ekonomicznych dla CAB vs ABI/ENZ/RAD w II rzucie leczenia chorych z mCRPC.

Badanie	Typ modelu	CAB vs ABI	CAB vs ENZ	CAB vs RAD
NICE 2017/ ScHARR 2015	Markow	terapia dominujaca	212 tys. GBP/QALY* (1,0 mln PLN/QALY)	bd
Peters 2018	Markow	bd	bd	terapia zdominowana
Wilson 2014	drzewo decyzyjne	ABI stanowi opcje najbardziej opłacalną	351,9 tys. USD/QALY* (1,2 mln PLN/QALY)	bd
Zhong 2013	drzewo decyzyjne	956 tys. USD/QALY* (3,2 mln PLN/QALY)	bd	bd

bd - brak danych; terapia dominujaca - związana z niższymi kosztami i większymi efektami zdrowotnymi; terapia zdominowana - związana z wyższymi kosztami i mniejszymi efektami zdrowotnymi; * powyżej progu opłacalności.

13 Wyniki zdrowotne

W myśl minimalnych wymagań (rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić:¹⁴

- 1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;
- 2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- 3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.

Mając na uwadze, że w przypadku okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, efekt zdrowotny wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej jest taki sam, jedynymi wartościami różnicującymi wymagane szacunki ilorazu kosztu i efektu, są koszty wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej. Stąd oszacowanie efektu zdrowotnego i ewentualny błąd tego oszacowania nie wpływa na wnioskowanie, szczególnie w zakresie kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. (ceny progowej).

W związku z przeprowadzonym niedawno przeglądem użyteczności w analizowanej jednostce chorobowej w ramach zlecenia nr 008/2017 (ocena enzalutamidu) zweryfikowanego przez AOTMiT,²¹ zaniechanego dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności – podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.³⁴

Ze względu na brak możliwości wykazania przewagi którejkolwiek z analizowanych technologii lekowych, tj. CAB, ABI, ENZ, RAD, nad inną, w obliczeniach ilorazu kosztu i efektu założono taki sam efekt zdrowotny dla każdego z leków – patrz niżej.

W niniejszej analizie, w celu obliczenia ilorazu kosztów stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych przyjęto efekt zdrowotny równy 0,688, tj. wartość użyteczności w stanie PFS z badania Skaltsa 2014³⁵ przyjętą w analizie podstawowej analizy

ekonomicznej dla ENZ zgodnie z analizą weryfikacyjną (AWA) dla zlecenia MZ nr 008/2017 (ocena enzalutamidu).²¹

Tab. 22. Wyniki zdrowotne przyjęte w analizie ilorazu kosztu i efektu.

Wartość użyteczności dla CAB/ABI/ENZ/RAD	Źródło
0,668*	Skaltsa 2014 ³⁵

* wartość użyteczności w stanie PFS przyjęta w analizie podstawowej analizy ekonomicznej dla ENZ zgodnie z AWA dla zlecenia 008/2017.²¹

14 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy CAB a ABI/ENZ/RAD.
- Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.
- Przyjęto 1-miesięczny horyzont czasowy. Przyjęty w niniejszej analizie horyzont nie przekracza roku, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.
- Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji, podania leków, leczenia skojarzonego prednizonem/prednizolonem, profilaktyki G-CSF oraz kwalifikacji do programu i monitorowania w programie.
- W przypadku kabazytakselu i dichloru radu-223 uwzględniono, że NFZ płaci tylko za faktycznie zużyte mg (kwestia ta nie dotyczy abirateronu i enzalutamidu). Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich.

- Ceny ABI, ENZ i RAD przyjęto jako ceny z uwzględnieniem RSA wg danych sprzedażowych NFZ (komunikaty DGL za styczeń-kwiecień 2018)²⁴ — patrz rozdz. 10.1.4.
- Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego dostępnymi na stronie Europejskiej Agencji Leków.^{15,16,17,18} Do obliczeń założono, że średnia masa ciała chorego z rakiem gruczołu krokowego wynosi [redacted] (założenie arbitralne), a powierzchnia ciała [redacted]; patrz rozdz. 10.1.1).
- Koszty podania przypisano w oparciu o Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.²⁵
- Koszt prednizonu/prednizolonu jako leczenia skojarzonego z CAB i ABI oszacowano w oparciu o Obwieszczenie MZ (lista refundacyjna na lipiec-sierpień 2018 r.) i dane sprzedażowe NFZ (komunikat DGL za kwiecień 2018 r.).^{1,24}
- Koszty profilaktyki G-CSF oszacowano w oparciu o odsetek chorych otrzymujących G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej i średnią długość leczenia G-CSF na

cykl w ramach profilaktyki pierwotnej wg badania TROPIC oraz wycenę hospitalizacji związanej z wykonaniem programu w oparciu o Zarządzenie Nr 75/2018/DGL.²⁵

- Koszty kwalifikacji (brak) i monitorowania (ryczałt roczny) przyjęto w oparciu o Zarządzenie Nr 75/2018/DGL.²⁵
- W celu obliczenia ilorazu kosztów stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych przyjęto efekt zdrowotny równy 0,688, tj. wartość użyteczności w stanie PFS z badania Skaltsa 2014³⁵ przyjętą w analizie podstawowej analizy ekonomicznej dla ENZ zgodnie z AWA dla zlecenia 008/2017.²¹ Ze względu na założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy analizowanymi terapiami w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich analizowanych leków.

Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 23. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.

Parametr	Wartość	Źródło danych
Powierzchnia ciała, m ²	1,84	ONCOtrak, ProSTandard i dane sprzedażowe - wartość średnia
Masa ciała	75	założenie
Zytiga - koszt opak., PLN	6 852,00 (BC i SA)	dane sprzedażowe NFZ (komunikaty DGL 2018 rok) ²⁴
Xtandi - koszt opak., PLN	5 389,80 (BC)/ 9 119,31 (SA)	dane sprzedażowe NFZ (komunikaty DGL 2018 rok) ²⁴
Xofigo - koszt opak., PLN	5 287,47 (BC)/ 2 907,92 (SA)	dane sprzedażowe NFZ (komunikaty DGL 2018 rok) ²⁴
CAB podanie dożylnie, PLN/d	23,18	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL ²⁵ (hospitalizacja w trybie jednodniowym)
RAD podanie dożylnie, PLN/d	21,43	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL ²⁵ (przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichloru radu Ra-223)
Podanie doustne (ABI, ENZ), PLN/dzień	0,90	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL ²⁵ (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym)
Koszt prednizonu/prednizolonu, PLN/mg	0,05 (NFZ)/0,07 (NFZ+pacjent)	Obwieszczenie MZ ¹ i dane sprzedażowe NFZ ²⁴
Koszt profilaktyki G-CSF, PLN/d	18,31	oszacowane w oparciu o badanie TROPIC i Zarządzenie Nr 75/2018/DGL ²⁵
Koszt kwalifikacji do programu, PLN (koszt jednorazowy)	0,00	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL ²⁵ (jak dla ABI, ENZ, RAD)
Koszt monitorowania w programie, PLN/d	7,55	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL ²⁵ (dla CAB założono jak dla ABI, ENZ, RAD)
Koszty po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego, PLN/d	33,28 (NFZ)/33,77 (NFZ+pacjent)	zlecenie nr 008/2017 dla enzalutamidu ²¹
Wyniki zdrowotne	0,668	Skaltsa 2014 ²⁵ (wartość użyteczności w stanie PFS wg zlecenia 008/2017) ²¹

15 Wyniki analizy minimalizacji kosztów

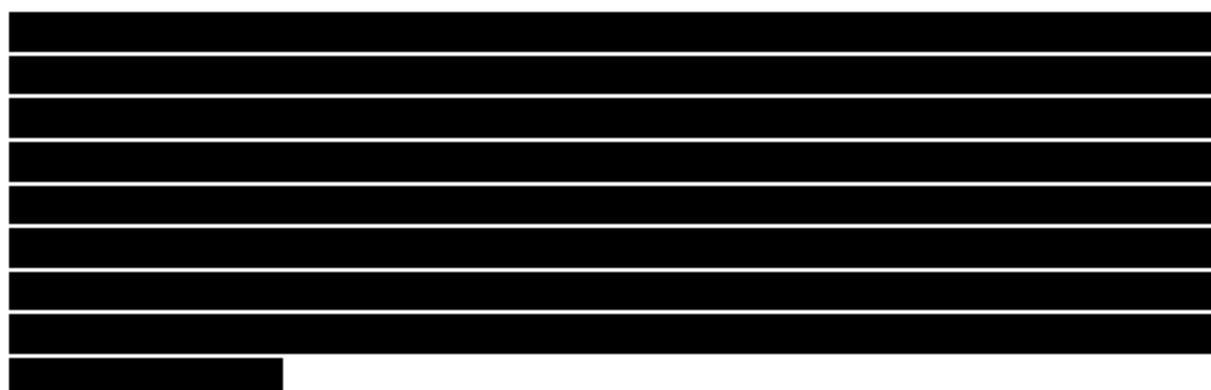
Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) w postaci różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (CAB) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (ABI/ENZ/RAD) wraz z uwzględnieniem składowych kosztów przedstawiono w Tab. 24 i Tab. 25.



The content of this table is completely redacted with black bars.



The content of this table is completely redacted with black bars.



The content of this table is completely redacted with black bars.



The content of this table is completely redacted with black bars.



The content of this table is completely redacted with black bars.



The content of this table is completely redacted with black bars.



The content of this table is completely redacted with black bars.

[Redacted text]

[Redacted text]

Tab. 24. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: różnica kosztów stosowania CAB i ABI/ENZ/RAD, PLN.

Kategoria kosztu	CAB	ABI	CAB vs ABI	ENZ	CAB vs ENZ	RAD	CAB vs RAD
BC koszty łączne, w tym:		46 932,95		64 614,43		32 282,59	
substancji czynnych		38 930,78		58 731,16		20 849,60	
Podania		153,63		227,70		3 600,00	
leczenia skojarzonego PRE		78,58		0,00		0,00	
profilaktyki G-CSF		0,00		0,00		0,00	
kwalifikacji i monitorowania		1 287,10		1 907,67		1 268,60	
po zakończeniu leczenia w PL		6 482,85		3 747,90		6 564,39	
SA 1 koszty łączne, w tym:		46 932,95		64 614,43		32 282,59	
substancji czynnych		38 930,78		58 731,16		20 849,60	
Podania		153,63		227,70		3 600,00	
leczenia skojarzonego PRE		78,58		0,00		0,00	
profilaktyki G-CSF		0,00		0,00		0,00	
kwalifikacji i monitorowania		1 287,10		1 907,67		1 268,60	
po zakończeniu leczenia w PL		6 482,85		3 747,90		6 564,39	

SA 2 koszty łączne, w tym:		46 932,95		88 162,66		28 880,49	
substancji czynnych		38 930,78		82 279,39		17 447,50	
Podania		153,63		227,70		3 600,00	
leczenia skojarzonego PRE		78,58		0,00		0,00	
profilaktyki G- CSF		0,00		0,00		0,00	
kw alifikacji i monitorowania		1 287,10		1 907,67		1 268,60	
po zakończeniu leczenia w PL		6 482,85		3 747,90		6 564,39	
SA 3 koszty łączne, w tym:		47 066,57		64 669,30		32 378,68	
substancji czynnych		38 930,78		58 731,16		20 849,60	
Podania		153,63		227,70		3 600,00	
leczenia skojarzonego PRE		117,31		0,00		0,00	
profilaktyki G- CSF		0,00		0,00		0,00	
kw alifikacji i monitorowania		1 287,10		1 907,67		1 268,60	
po zakończeniu leczenia w PL		6 577,75		3 802,76		6 660,48	
SA 4 koszty łączne, w tym:		46 932,95		64 614,43		32 282,59	
substancji czynnych		38 930,78		58 731,16		20 849,60	

Kabzytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami
- analiza minimalizacji kosztów

Podania		153,63		227,70		3 600,00	
leczenia skojarzonego PRE		78,58		0,00		0,00	
profilaktyki G-CSF		0,00		0,00		0,00	
kw alifikacji i monitorowania		1 287,10		1 907,67		1 268,60	
po zakończeniu leczenia w PL		6 482,85		3 747,90		6 564,39	

Tab. 25. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: różnica kosztów stosowania CAB i ABI/ENZ/RAD, PLN.

Kategoria kosztu	CAB	ABI	CAB vs ABI	ENZ	CAB vs ENZ	RAD	CAB vs RAD
BCkoszty łączne, w tym:		46 932,95		64 614,43		32 282,59	
substancji czynnych		38 930,78		58 731,16		20 849,60	
Podania		153,63		227,70		3 600,00	
leczenia skojarzonego PRE		78,58		0,00		0,00	
profilaktyki G-CSF		0,00		0,00		0,00	
kw alifikacji i monitorowania		1 287,10		1 907,67		1 268,60	
po zakończeniu leczenia w PL		6 482,85		3 747,90		6 564,39	
SA 1 koszty łączne, w tym:		46 932,95		64 614,43		32 282,59	
substancji czynnych		38 930,78		58 731,16		20 849,60	

Podania		153,63		227,70		3 600,00	
leczenia skojarzonego PRE		78,58		0,00		0,00	
profilaktyki G- CSF		0,00		0,00		0,00	
kw alifikacji i monitorowania		1 287,10		1 907,67		1 268,60	
po zakończeniu leczenia w PL		6 482,85		3 747,90		6 564,39	
SA 2 koszty łączne, w tym:		46 932,95		88 162,66		28 880,49	
substancji czynnych		38 930,78		82 279,39		17 447,50	
Podania		153,63		227,70		3 600,00	
leczenia skojarzonego PRE		78,58		0,00		0,00	
profilaktyki G- CSF		0,00		0,00		0,00	
kw alifikacji i monitorowania		1 287,10		1 907,67		1 268,60	
po zakończeniu leczenia w PL		6 482,85		3 747,90		6 564,39	
SA 3 koszty łączne, w tym:		47 066,57		64 669,30		32 378,68	
substancji czynnych		38 930,78		58 731,16		20 849,60	
Podania		153,63		227,70		3 600,00	
leczenia skojarzonego PRE		117,31		0,00		0,00	

Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami
- analiza minimalizacji kosztów

profilaktyki G-CSF	██████	0,00	██████	0,00	██████	0,00	██████
kw alifikacji i monitorowania	██████	1 287,10	██████	1 907,67	██████	1 268,60	██████
po zakończeniu leczenia w PL	██████	6 577,75	██████	3 802,76	██████	6 660,48	██████
SA 4 koszty łączne, w tym:	██████	46 932,95	██████	64 614,43	██████	32 282,59	██████
substancji czynnych	██████	38 930,78	██████	58 731,16	██████	20 849,60	██████
Podania	██████	153,63	██████	227,70	██████	3 600,00	██████
leczenia skojarzonego PRE	██████	78,58	██████	0,00	██████	0,00	██████
profilaktyki G-CSF	██████	0,00	██████	0,00	██████	0,00	██████
kw alifikacji i monitorowania	██████	1 287,10	██████	1 907,67	██████	1 268,60	██████
po zakończeniu leczenia w PL	██████	6 482,85	██████	3 747,90	██████	6 564,39	██████

15.1 Analiza progowa

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy których różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (CAB) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (ABI/ENZ/RAD) jest równa zero przedstawiono w Tab. 26.

W przypadku analizy podstawowej ([REDACTED]) cena zbytu netto (CZN) za opakowanie kabazytakselu, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania CAB a ABI/ENZ/RAD jest równa zero wyniosła odpowiednio:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 26. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: CZN za opak. CAB, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania CAB a ABI/ENZ/RAD jest równa zero, PLN. [REDACTED]

Analiza	CAB vs ABI	CAB vs ENZ	CAB vs RAD
BC (analiza podstawowa)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1 (średnia powierzchnia ciała chorego)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2 (koszty ABI, ENZ, RAD)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3 (perspektywa NFZ+pacjenta - koszty PRE)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4 (odsetek chorych otrzymujących G-CSF)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

15.2 Analiza ilorazu kosztu i wyników zdrowotnych

Wyniki analizy ilorazu kosztu i wyników zdrowotnych (analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (CUR) dla każdej z analizowanych terapii (CAB, ABI, ENZ i RAD) przedstawiono w Tab. 27, a cenę zbytu netto CAB, przy której CUR dla CAB nie jest wyższy od żadnego z CUR dla komparatorów przedstawiono w Tab. 28.

W przypadku analizy podstawowej oszacowane w analizie współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) wyniosły odpowiednio:

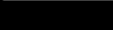
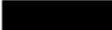




























- [REDACTED]
[REDACTED]
- 96 728,19 PLN/QALY dla ENZ,
 - 70 258,90 PLN/QALY dla ABI,
 - 48 327,23 PLN/QALY dla RAD.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W przypadku analizy podstawowej ([REDACTED]) cena zbytu netto (CZN) za opakowanie kabazytakselu, przy której iloraz kosztów i użyteczności dla CAB nie jest wyższy od ilorazów kosztów i użyteczności dla komparatorów wyniosła odpowiednio:

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

Tab. 27. Wyniki analizy ilorazu kosztu i w wyniku w zdrowotnych: CUR dla CAB, ABI, ENZ, PLN. Analiza z uwzględnieniem RSA i bez uwzględnienia RSA.

Analiza	CAB z RSA	CAB bez RSA	ABI	ENZ	RAD
BC (analiza podstawowa)					
Koszty łączne terapii			46 932,95	64 614,43	32 282,59
Wyniki zdrowotne, użyteczność			0,668	0,668	0,668
Iloraz kosztów i użyteczności			70 258,90	96 728,19	48 327,23*
SA 1 (średnia powierzchnia ciała chorego)					
Koszty łączne terapii			46 932,95	64 614,43	32 282,59
Wyniki zdrowotne, użyteczność			0,668	0,668	0,668
Iloraz kosztów i użyteczności			70 258,90	96 728,19	48 327,23*
SA 2 (koszty ABI, ENZ, RAD)					
Koszty łączne terapii			46 932,95	88 162,66	28 880,49
Wyniki zdrowotne, użyteczność			0,668	0,668	0,668
Iloraz kosztów i użyteczności			70 258,90	131 980,04	43 234,27*
SA 3 (perspektywa NFZ+pacjenta - koszty PRE)					
Koszty łączne terapii			47 066,57	64 669,30	32 378,68
Wyniki zdrowotne, użyteczność			0,668	0,668	0,668
Iloraz kosztów i użyteczności			70 458,94	96 810,32	48 471,08*
SA 4 (odsetek chorych otrzymujących G-CSF)					
Koszty łączne terapii			46 932,95	64 614,43	32 282,59
Wyniki zdrowotne, użyteczność			0,668	0,668	0,668
Iloraz kosztów i użyteczności			70 258,90	96 728,19	48 327,23*

Tab. 28. Wyniki analizy ilorazu kosztów i wyników z drowotnych: CZN za opak. CAB, przy której CUR dla CAB nie jest wyższy od żadnego z CUR dla komparatorów, PLN.

Analiza	CAB vs ABI	CAB vs ENZ	CAB vs RAD**
BC (analiza podstawowa)			
SA 1 (średnia powierzchnia ciała chorego)			
SA 2 (koszty ABI, ENZ, RAD)			
SA 3 (perspektywa NFZ+pacjenta - koszty PRE)			
SA 4 (odsetek chorych otrzymujących G-CSF)			

16 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania kabazytakselu w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją podczas terapii docetakselem lub po niej, w ramach programu lekowego, w porównaniu do stosowania octanu abirateronu, enzalutamidu lub dichlorku radu Ra-223.

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych (patrz [REDAKTOWANE] Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza kliniczna. Warszawa, sierpień 2018.), wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii kabazytakselem (w skojarzeniu z PRE) w porównaniu do terapii ABI, ENZ, RAD, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Przyjęto roczny horyzont czasowy. Założono, że wszyscy chorzy dożywają do końca tego okresu. Przyjęty w niniejszej analizie horyzont nie przekracza roku, z tego względu nie dyskutowano ani efektów, ani kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji, podania leków, leczenia skojarzonego prednizonem/prednizolonem, profilaktyki G-CSF oraz kwalifikacji do programu i monitorowania w programie, a także kosztów po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego.

Długość terapii abirateronem i enzalutamidem przyjęto w oparciu o zlecenie MZ dla AOTMiT nr 008/2017 (dotyczące wniosku o objęcie refundacją enzalutamidu w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”), a kabazytakselem i dichlorkiem radu Ra-223 w oparciu o badania kliniczne (odpowiednio TROPIC i ALSYMPCA).

W przypadku kabazytakselu i dichlorku radu-223 uwzględniono, że NFZ płaci tylko za faktycznie zużyte mg (kwestia ta nie dotyczy abirateronu i enzalutamidu). Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ceny abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223 przyjęto jako ceny z uwzględnieniem RSA wg danych sprzedażowych NFZ (komunikaty DGL za 2018 rok, średnia ce-

na w analizie podstawowej, ceny za ostatni miesiąc w analizie wrażliwości)²⁴ — patrz rozdz. 10.1.4.

Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnymi na stronie Europejskiej Agencji Leków.^{15,16,17,18} Do obliczeń założono, że średnia masa ciała chorego z rakiem gruczołu krokowego wynosi [REDACTED] a powierzchnia ciała [REDACTED] (na podstawie dostępnych danych sprzedażowych i epidemiologicznych dla Polski). Wpływ alternatywnej wartości średniej powierzchni ciała na wynik analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.

Koszty podania przypisano w oparciu o Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.²⁵

Koszt prednizonu/prednizolonu jako leczenia skojarzonego z CAB i ABI oszacowano w oparciu o Obwieszczenie MZ (lista refundacyjna na lipiec-sierpień 2018 r.) i dane sprzedażowe NFZ (komunikat DGL za kwiecień 2018 r.).^{1,24}

Koszty profilaktyki G-CSF oszacowano w oparciu o odsetek chorych otrzymujących G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej i średnią długość leczenia G-CSF na cykl w ramach profilaktyki pierwotnej wg badania TROPIC oraz wycenę hospitalizacji związanej z wykonaniem programu w oparciu o Zarządzenie Nr 75/2018/DGL.^{2,25} Wpływ alternatywnej wartości odsetka chorych otrzymujących G-CSF na wynik analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.

Koszty kwalifikacji (brak kosztu) i monitorowania (ryczałt roczny) przyjęto w oparciu o Zarządzenie Nr 75/2018/DGL.²⁵

Po zakończeniu leczenia ABI, ENZ, RAD, CAB w ramach programu lekowego (PL) uwzględniono koszty opieki nad chorym (leków i monitorowania) przypisane w oparciu o zlecenie MZ dla AOTMiT nr 008/2017 dla enzalutamidu.²¹

W celu obliczenia ilorazu kosztów stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych przyjęto efekt zdrowotny równy 0,688, tj. wartość użyteczności w stanie PFS z badania Skaltsa 2014³⁵ przyjętą w analizie podstawowej analizy ekonomicznej dla enzalutamidu zgodnie z AWA dla zlecenia 008/2017.²¹ Ze względu na założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy analizowanymi terapiami w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich analizowanych leków. Założenie to jest podstawą przeprowadzonych szacunków minimalizacji kosztów, zatem analiza ilorazu kosztów i efektów jest spójna z analizami minimalizacji kosztów. Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów jest zależny jedynie od kosztów terapii.

Stosowanie kabazytakselu związane jest z występowaniem hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych. Należy jednak podkreślić, że zidentyfikowane w ramach Analizy klinicznej (patrz [REDACTED] Kaba-

17 Wyniki i wnioski końcowe

W niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów stosowania kabazytakselu (Jevtana®, Sanofi-Aventis Sp. z o.o.; CAB) w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją podczas terapii docetakselem lub po niej w ramach programu lekowego w porównaniu do stosowania octanu abirateronu (ABI), enzalutamidu (ENZ) lub dichlorku radu Ra-223 (RAD).

[Redacted content]

Terapia kabazytaksem, zwiększając długość życia, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r.: „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.³⁶

Preparat kabazytakselu nie jest refundowany w Polsce pomimo wskazania w wytycznych klinicznych. Należy zaznaczyć, że kabazytaksel uzyskał pozytywne rekomendacje refundacyjne znacznej części agencji oceny technologii medycznych w Europie (UK [NICE], szkockiej [SMC], francuskiej [HAS], irlandzkiej [HSE], australijskiej [PBAC], holenderskiej i niemieckiej [G-BA]), wskazujące na zasadność finansowania kabazytakselu z budżetu płatnika publicznego w 2 linii leczenia (po DOC) a zatem we wnioskowanej populacji — patrz analiza problemu decyzyjnego (Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, sierpień 2018.). Dla zapewnienia dostępu chorym do nowoczesnej chemioterapii wnioskowane jest finansowanie kabazytakselu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w ramach programu lekowego.

18 Aneks

18.1 Przegląd analiz ekonomicznych

18.1.1 Strategia wyszukiwania badań

Tab. 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kabazytakselu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 03.04.2018 r./24.07.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów (04.2018)	Liczba rezultatów (07.2018)
#1	Costs and cost analysis [MH]	213 458	216 709
#2	Cost allocation [MH]	1 984	1986
#3	Cost-benefit analysis [MH]	72 145	73 425
#4	Cost control [MH]	31 561	31 794
#5	Cost savings [MH]	10 636	10 799
#6	Cost of illness [MH]	23 092	23 662
#7	Cost sharing [MH]	4 153	4 218
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>213 458</u>	<u>216 709</u>
#9	cabazitaxel [Supplementary Concept]	314	325
#10	cabazitaxel [TW] OR kabazitaxel [TW]	687	722
#11	Jevtana [TW]	23	23
#12	<u>#6 OR #7 OR #8</u>	<u>688</u>	<u>723</u>
#13	<u>#8 AND #12</u>	<u>10</u>	<u>11</u>

Tab. 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kabazytakselu w systemie bazy EMBASE (Embase.com); dane na dzień 03.04.2018 r./24.07.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów (04.2018)	Liczba rezultatów (07.2018)
#1	'Cost benefit analysis'/exp	76 705	77 719
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	130 730	133 057

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów (04.2018)	Liczba rezultatów (07.2018)
#3	'Cost of illness'/exp	17 217	17 469
#4	'Cost control'/exp	61 246	62 188
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 096	3 129
#6	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u>	<u>261 423</u>	<u>266 548</u>
#7	cabazitaxel/exp	2 099	2 186
#8	cabazitaxel OR kabazitaxel	2 207	2 297
#9	Jevtana	199	201
#10	<u>#6 OR #7 OR #8</u>	<u>2 217</u>	<u>2 307</u>
#11	<u>#6 AND #10</u>	<u>84</u>	<u>85</u>

Tab. 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kabazytakselu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 03.04.2018 r./24.07.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów (04.2018)	Liczba rezultatów (07.2018)
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	25 973	26 144
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	16	17
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	18 808	18 942
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	1 316	1 327
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	1 034	1 044
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 375	1 390
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	45	46
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>25 973</u>	<u>26 144</u>
#9	(cabazitaxel):ti,ab,kw OR (kabazitaxel):ti,ab,kw	145	181
#10	(Jevtana):ti,ab,kw	3	5

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów (04.2018)	Liczba rezultatów (07.2018)
#11	<u>#9 OR #10</u>	<u>145</u>	<u>181</u>
#12	<u>#8 AND #11</u>	<u>0</u>	<u>0</u>

Tab. 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kabazytakselu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 03.04.2018 r./24.07.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów (04.2018)	Liczba rezultatów (07.2018)
#1	cabazitaxel OR kabazitaxel	9	9
#2	Jevtana	1	1
#3	<u>#1 OR #2</u>	<u>9</u>	<u>9</u>

Tab. 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kabazytakselu w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 03.04.2018 r./24.07.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów (04.2018)	Liczba rezultatów (07.2018)
#1	cabazitaxel	2	2
#2	kabazitaxel	0	0
#3	Jevtana	0	0
#4	<u>#1 OR #2 OR #3</u>	<u>2</u>	<u>2</u>

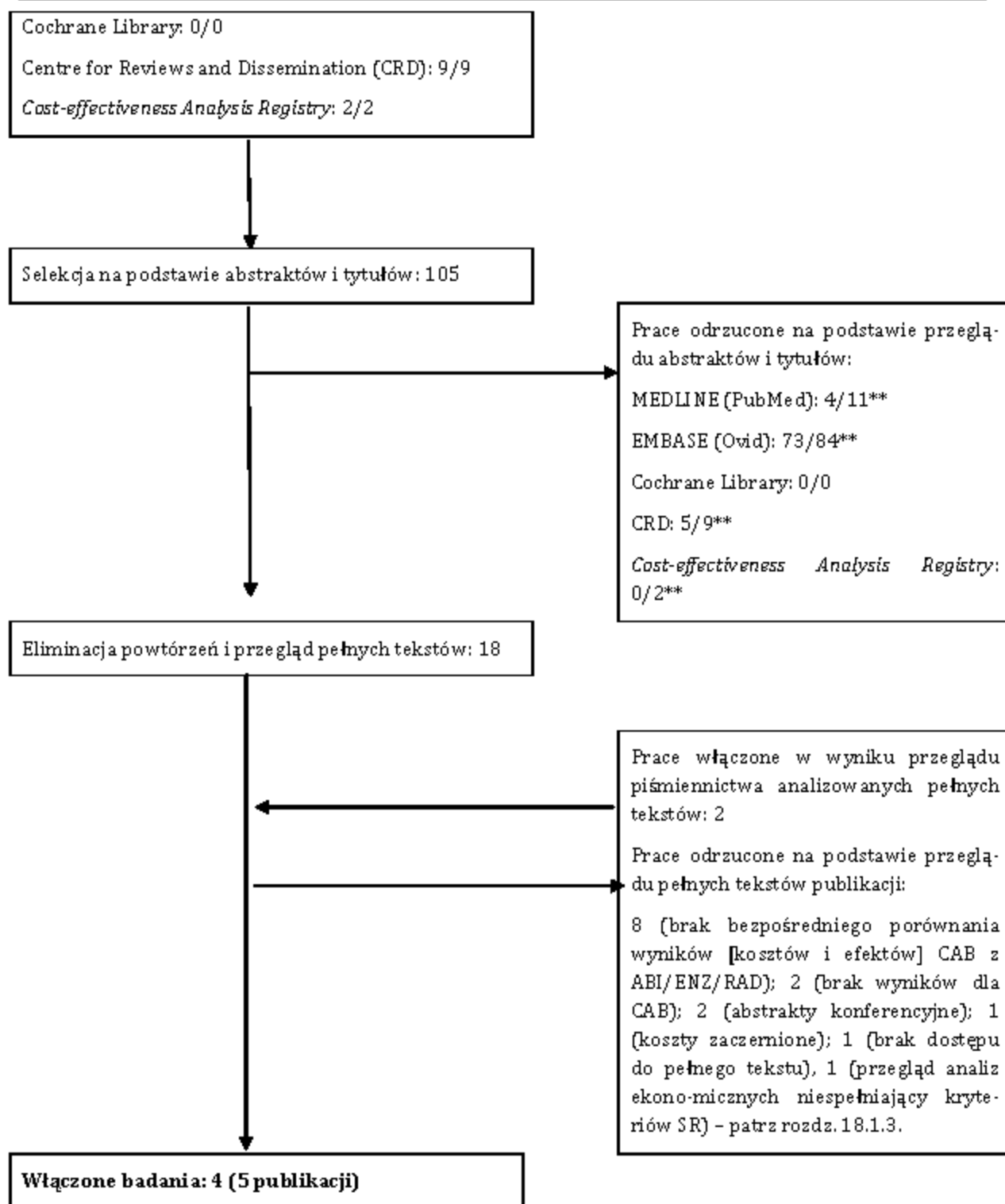
18.1.2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów w wyszukiwaniu i selekcji analiz ekonomicznych dla kabazytakselu (diagram QUOROM³⁷/PRISMA³⁸).^a

Wstępnie zidentyfikowane prace:

MEDLINE (PubMed): 10/11

EMBASE (Ovid): 84/85



* wyniki dla wyszukiwania pierwotnego, tj. z kwietnia 2018 r. oraz po ukończeniu dla aktualizacji z lipca 2018 r.; ** w przypadku aktualizacji przeglądu wykluczono od razu trafienia z pierwotnego przeglądu (duplikaty).

18.1.3 Spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych

Tab. 34. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Peters 2018	Peters ML, de Meijer C, Wyndaele D, Noordzij W, Leliveld-Kors AM, van den Bosch J, van den Berg PH, Baka A, Gaultney JG. Dutch Economic Value of Radium-223 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> . 2018 Feb;16(1):133-143. doi: 10.1007/s40258-017-0350-x.
2	NICE 2017/ScHA RR 2015	Kearns B, Pandor A, Stevenson M, Hamilton J, Chambers D, Clowes M, Graham J, Kumar MS. Cabazitaxel for Hormone-Relapsed Metastatic Prostate Cancer Previously Treated With a Docetaxel-Containing Regimen: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2017 Apr;35(4):415-424. doi: 10.1007/s40273-016-0457-1. Kearns B, Pandor A, Stevenson M, Sanderson J, Chambers D, Clowes M, Kumar S and Graham J. Cabazitaxel for hormone-relapsed metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen (review of TA255): A Single Technology Appraisal. School of Health and Related Research (SCHARR), 2015.
3	Wilson 2014	Wilson L, Tang J, Zhong L, Balani G, Gipson G, Xiang P, Yu D, Srinivas S. New therapeutic options in metastatic castration-resistant prostate cancer: Can cost-effectiveness analysis help in treatment decisions? <i>J Oncol Pharm Pract</i> . 2014 Dec;20(6):417-25. doi: 10.1177/1078155213509505. Epub 2013 Nov 14.
4	Zhong 2013	Zhong L, Pon V, Srinivas S, Nguyen N, Frear M, Kwon S, Gong C, Malmstrom R, Wilson L. Therapeutic options in docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. <i>PLoS One</i> . 2013 May 22;8(5):e64275.

Tab. 35. Spis badań wykluczonych.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Guirgis HM. The value of anticancer drugs in metastatic castrate-resistant prostate cancer: economic tools for the community oncologist. <i>J Community Support Oncol</i> . 2015 Oct;13(10):362-6. doi: 10.12788/jcso.0148.	brak bezpośredniego porównania wyników CAB z ABI/ENZ/RAD
2	Norum J, Nieder C. Treatments for Metastatic Prostate Cancer (mPC): A Review of Costing Evidence. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2017 Dec;35(12):1223-1236. doi: 10.1007/s40273-017-0555-8.	dotyczy szerszej populacji, w tym chorych nieleczonych wcześniej DOC - brak wyraźnego wydzielenia wyników dla populacji wnioskowanej, brak bezpośredniego porównania wyników CAB z ABI/ENZ/RAD

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
3	Kearns B, Lloyd Jones M, Stevenson M, Littlewood C. Cabazitaxel for the second-line treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer: a NICE single technology appraisal. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2013 Jun;31(6):479-88.	brak porównania kosztów i efektów z ABI/ENZ/RAD
4	Bui CN, Wang L, Baser O. Resource utilization and use of life-extending therapies and corticosteroids in prostate cancer patients with corticosteroid-sensitive comorbidities. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2014 Nov;30(11):2355-64. doi: 10.1185/03007995.2014.955170. Epub 2014 Sep 3.	brak osobnych wyników dla CAB
5	Dellis A, Papatsoris AG. The economics of abiraterone acetate for castration-resistant prostate cancer. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> . 2014 Apr;14(2):175-9. doi: 10.1586/14737167.2014.891444. Epub 2014 Feb 25.	brak wyników dla CAB
6	Pollard ME, Moskowitz AJ, Diefenbach MA, Hall SJ. Cost-effectiveness analysis of treatments for metastatic castration resistant prostate cancer. <i>Asian J Urol</i> . 2017 Jan;4(1):37-43. doi: 10.1016/j.ajur.2016.11.005. Epub 2016 Dec 13.	nie dotyczy porównania CAB z ABI/ENZ/RAD
7	Ferriero A.M, Sacchini D, Tucci M, Procopio G, Ricardi U, Fanti S, De Vincentis G, Danesi R, Restelli U, Croce D, Vecchio F, Bianchi C, Favaretti C, Kheiraoui F. Health technology assessment of Radium-223 dichloride in resistant metastatic prostate cancer. <i>International Journal of Technology Assessment in Health Care</i> 2017;33(Suppl1):102-3.	abstrakt konferencyjny
8	Guirgis HM. Novel methodology for cost evaluation of anticancer drugs in castrate-resistant prostate cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013;31:(6,Suppl1).	abstrakt konferencyjny
9	Zhong L, Srinivas S, Pon V, Nguyen N, Frear M, Kwan S, Gong C, Malmstrom R, Loucks A, Wilson L. Therapeutic options in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A cost-effectiveness analysis. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2012;30:(15,Suppl1).	abstrakt konferencyjny
10	Medical Services Advisory Committee. Radium 223 for the treatment of patients with symptomatic castrate resistant prostate cancer with skeletal metastases. Canberra: Medical Services Advisory Committee (MSAC). MSAC application 1268. 2014.	koszty zaczerpione
11	National Horizon Scanning Centre. Cabazitaxel (XRP-6258) for hormone refractory, metastatic prostate cancer - second line after docetaxel. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). Horizon Scanning Technology Briefing. 2009.	brak porównania kosztów i efektów z ABI/ENZ/RAD

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
12	Nachtnebel A. Cabazitaxel (Jevtana) for the second-line therapy of patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA). Decision Support Document: Horizon Scanning in Oncology No. 16. 2011.	brak porównania kosztów i efektów z ABI/ENZ/RAD
13	Stevenson M, Lloyd Jones M, Kearns B, Littlewood C, Wong R. Cabazitaxel for the secondline treatment of hormone refractory, metastatic prostate cancer: A Single Technology Appraisal. SchARR, The University of Sheffield, 2011. NIHR Health Technology Assessment programme.	brak porównania kosztów i efektów z ABI/ENZ/RAD
14	Henry MA, Leung A, Filson CP. Cost considerations for systemic therapy for patients with advanced genitourinary malignancies. Cancer. 2018 Jul 15;124(14):2897-2905. doi: 10.1002/cncr.31355. Epub 2018 Mar 26.	przegląd analiz ekonomicznych nie spełniający kryteriów SR – brak wyraźnego stwierdzenia ile badań zostało włączonych do przeglądu
15	Saeterdal, I., A. Desser, et al. (2016). Health Technology Assessment of Four Drugs for Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. Oslo, Norway, 2016 by The Norwegian Institute of Public Health (NIPH).	brak bezpośredniego porównania wyników CAB z ABI/ENZ/RAD

18.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	15, 15.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	15, 15.1	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	18.1, 12	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	15, 15.1	tak
oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	15, 15.1	tak
oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	15.1	tak
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	10, 11, 14	tak
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	10, 14	tak
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	Załączony do analizy.	tak
3 Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	15	tak

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	15 tak
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:	
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	[czarna klatka]
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	[czarna klatka]
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:	
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	15.1 tak
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i w wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	15.1 tak
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	15.1 tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	9 Nie dotyczy

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	13	Wykorzystanie aktualnego przeglądu ze zlecenia 008/2017
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności w wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	11	określono wartości alternatywne niepewnych parametrów
	uzasadnienie zakresów zmienności,	11	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	15, 15.1	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu z obowiązaniem do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	15, 15.1	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	15, 15.1	w ramach analizy wrażliwości
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	8	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	AWA 008/2017, 18.1	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne w wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające go jednoznacznie i identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	w tekście	

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.	14
Tab. 2. Zużycie kabazytakselu przy założeniu średniej powierzchni ciała chorych w Polsce (1,84 m ²) dla 1 cyklu leczenia i mediany/średniej cykli leczenia z badania TROPIC.....	27
Tab. 3. Długość terapii kabazytakselem, abirateronem, enzalutamidem i dichlorkiem radu Ra-223 przyjęta w analizie.....	28
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tab. 7. Koszt całej terapii kabazytakselem.....	30
Tab. 8. Ceny jednostkowe komparatorów według danych sprzedażowych DGL za 2018 rok - Koszt 1 opak. dla NFZ/NFZ i pacjenta*, PLN.....	31
Tab. 9. Koszt całej terapii ABI, ENZ, RAD.	31
Tab. 10. Koszty podania uwzględnione w analizie.....	32
Tab. 11. Koszt podań CAB, ABI, ENZ, RAD na całkowitą długość terapii.	33
Tab. 12. Koszty leczenia skojarzonego prednizone/prednizolonem uwzględnione w analizie.....	34
Tab. 13. Koszt leczenia skojarzonego PRE dla CAB, ABI, ENZ, RAD na całkowitą długość terapii.....	34
Tab. 14. Koszty profilaktyki G-CSF uwzględnione w analizie.....	35
Tab. 15. Koszt profilaktyki G-CSF na całkowitą długość terapii.	36
Tab. 16. Koszty jednostkowe kwalifikacji i monitorowania uwzględnione w analizie (Zarządzenie Nr 75/2018/DGL).....	37
Tab. 17. Koszt kwalifikacji i monitorowania na całkowitą długość terapii.....	37
Tab. 18. Koszty po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego uwzględnione w analizie.....	38
Tab. 19. Koszty po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego w horyzoncie czasowym analizy na 1 pacjenta.....	38
Tab. 20. Parametry zmienione w ramach analizy wrażliwości.....	39
Tab. 21. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych dla CAB vs ABI/ENZ/RAD w II rzucie leczenia chorych z mCRPC.....	45
Tab. 22. Wyniki zdrowotne przyjęte w analizie ilorazu kosztu i efektu.	47
Tab. 23. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.	50
Tab. 24. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: różnica kosztów stosowania CAB i ABI/ENZ/RAD, PLN. An [REDACTED].....	53
Tab. 25. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: różnica kosztów stosowania CAB i ABI/ENZ/RAD, PLN. A [REDACTED].....	55
Tab. 26. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: CZN za opak. CAB, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania CAB a ABI/ENZ/RAD jest równa zero, PLN. [REDACTED].....	58
Tab. 27. Wyniki analizy ilorazu kosztu i wyników zdrowotnych: CUR dla CAB, ABI, ENZ, PLN. [REDACTED].....	60

Tab. 28. Wyniki analizy ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych: CZN za opak. CAB, przy której CUR dla CAB nie jest wyższy od żadnego z CUR dla komparatorów, PLN. ██████████ ██████████	61
Tab. 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kabazytakselu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 03.04.2018 r./24.07.2018 r.	67
Tab. 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kabazytakselu w systemie bazy EMBASE (Embase.com); dane na dzień 03.04.2018 r./24.07.2018 r.	67
Tab. 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kabazytakselu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 03.04.2018 r./24.07.2018 r.	68
Tab. 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kabazytakselu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 03.04.2018 r./24.07.2018 r.	69
Tab. 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kabazytakselu w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 03.04.2018 r./24.07.2018 r.	69
Tab. 34. Badania włączone do przeglądu systematycznego	71
Tab. 35. Spis badań wykluczonych	71

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla kabazytakselu (diagram QUOROM/PRISMA)*	69
--	----

Piśmiennictwo

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018. <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [stan na 27.07.2018].

² De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roesner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.

³ Bahl A, Oudard S, Tombal B, Ozguroglu M, Hansen S, Kocak I, Gravis G, Devin J, Shen L, de Bono JS, Sartor AO; for the TROPIC Investigators. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2402-8. doi: 10.1093/annonc/mdt194. Epub 2013 May 30.

⁴ De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 26;364(21):1995-2005.

⁵ Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN, North S, Vogelzang NJ, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman OB Jr, Sternberg CN, Li JH, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS; for the COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13(10):983-992.

⁶ Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1187-97.

⁷ Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, Forer D, Hirmand M, de Bono JS. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):1147-56. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70303-1. Epub 2014 Aug 4. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):e475.

⁸ Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha

emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.

⁹ Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, Bottomley D, Nilsson S, Vogelzang NJ, Fang F, Wahba M, Aksnes AK, Parker C. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1397-406. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7. Epub 2014 Oct 17.

¹⁰ Zlecenie 113/2012. Zytiga® (abirateron) w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu kręgowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaxel. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. Wersja 1.2. Aestimio, Kraków 2012. <http://bip.aotm.gov.pl/zlecenie-1132012/> [dostęp 20.12.2017].

¹¹ Fryzek, J. P., H. Reichert, et al. (2018). Indirect Treatment Comparison of Cabazitaxel for Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Who Have Been Previously Treated with a Docetaxel-Containing Regimen. *PLoS One* 13(4).

¹² Tassinari, D., C. Cherubini, et al. (2018). Treatment of Metastatic, Castration-Resistant, Docetaxel-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review of Literature with a Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Rev Recent Clin Trials.*

¹³ 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).

¹⁴ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> [stan na 27.07.2018].

¹⁵ European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Jevtana. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002018/human_med_001428.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125 [stan na 27.07.2018].

¹⁶ European Medicines Agency. Zytiga. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human_med_001499.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [stan na 27.07.2018].

¹⁷ European Medicines Agency. Xtandi. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human_med_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [stan na 27.07.2018].

¹⁸ European Medicines Agency. Xofigo. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human_med_001692.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [stan na 27.07.2018].

²⁰ Przybyszewska Justyna, Sinkiewicz Anna, Winiarski Piotr. The prevalence of malnutrition and obesity in patients with head and neck cancer. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(3):203-220. eISSN 2391-8306.

²¹ Zlecenie 008/2017. Zlecenie 008/2017. Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4838-008-2017-zlc> [stan na 27.07.2018].

²² De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.

²³ Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.

²⁴ Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności Centrali. Komunikaty DGL. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [stan na 27.07.2018].

²⁵ Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. Zarządzenie Nr 25/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 marca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252018dgl,6743.html> [stan na 27.07.2018].

²⁶ Narodowy Fundusz Zdrowia. Ogólne zasady wystawiania recept. <http://www.nfz-warszawa.pl/dla-swiadczeniodawcow/recepty-leki-apteki/informacje-ogolne/ogolne-zasady-wystawiania-recept/> [stan na 27.07.2018].

²⁷ Heidenreich A, Bracarda S, Mason M, et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer* 2014;50:1090-9.

²⁸ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [stan na 16.11.2012].

²⁹ Kearns B, Lloyd Jones M, Stevenson M, Littlewood C. Cabazitaxel for the second-line treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jun;31(6):479-88.

³⁰ Kearns B, Pandor A, Stevenson M, Sanderson J, Chambers D, Clowes M, Kumar S and Graham J. Cabazitaxel for hormone-relapsed metastatic prostate cancer previously treated with a

docetaxel-containing regimen (review of TA255): A Single Technology Appraisal. School of Health and Related Research (SchARR), 2015.

³¹ Kearns B, Lloyd Jones M, Stevenson M, Littlewood C. Cabazitaxel for the second-line treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(6):479-88.

³² Wilson L, Tang J, Zhong L, Balani G, Gipson G, Xiang P, Yu D, Srinivas S. New therapeutic options in metastatic castration-resistant prostate cancer: Can cost-effectiveness analysis help in treatment decisions? *J Oncol Pharm Pract*. 2014 Dec;20(6):417-25. doi: 10.1177/1078155213509505. Epub 2013 Nov 14.

³³ Zhong L, Pon V, Srinivas S, Nguyen N, Frear M, Kwon S, Gong C, Malmstrom R, Wilson L. Therapeutic options in docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *PLoS One*. 2013 May 22;8(5):e64275.

³⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

³⁵ Skaltsa K, Longworth L, Ivanescu C. i in., Mapping the FACT-P to the Preference-Based EQ-5D Questionnaire in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, *VALUE IN HEALTH* 17(2014): 238 - 244.

³⁶ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych. Dz.U. 2018 poz. 469. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20180000469> [stan na 27.07.2018].

³⁷ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.

³⁸ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.