



IGNORANTIA NOCET

Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 04.12.2020 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

4 grudnia 2020 r. Analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.43.2020.KSM.6 z dnia 13 listopada 2020 r. Pierwotnie analiza została zakończona 12 maja 2020 r.

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości;
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	13
2. Strategia analityczna.....	14
3. Perspektywa	14
4. Horyzont czasowy	15
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	15
5.1. Skuteczność kliniczna	15
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	17
6. Technika analityczna.....	17
7. Modelowanie.....	18
7.1. Struktura modelu.....	18
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	21
7.3. Jakość życia w modelu Markowa	22
7.4. Horyzont czasowy w modelu	23
7.5. Czas przeżycia wolny od progresji choroby – PFS	27
7.6. Dyskontowanie.....	28
8. Analiza kosztów.....	29
8.1. Koszt podania	30
8.2. Koszty terapii w I linii leczenia – enzalutamid i ADT	31

8.2.1. Dawkowanie leków	31
8.2.2. Ceny leków	32
8.2.3. Zestawienie kosztów leków	34
8.3. Koszt leków w II linii leczenia	35
8.4. Koszt leków w III linii leczenia	35
8.4.1. Koszt leczenia wspomagającego.....	36
8.4.2. Koszt monitorowania związanego ze stanem choroby.....	39
8.4.3. Koszt opieki terminalnej	43
8.5. Zdarzenia niepożądane.....	44
8.5.1. Radioterapia kości.....	44
8.5.2. Operacja kości	45
8.5.3. Zespół ucisku rdzenia kręgowego	45
8.5.4. Patologiczne złamania kości	46
8.5.5. Obniżka użyteczności chorych związana ze zdarzeniami niepożądanymi	46
8.5.6. Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.....	47
9. Założenia i dane wejściowe	47
10. Wyniki analizy	52
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	52
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	54
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	56
11.1. Analiza wartości skrajnych	56

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	68
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	69
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	70
13. Walidacja modelu	72
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	72
13.2. Walidacja konwergencji.....	74
13.3. Walidacja zewnętrzna	75
14. Ograniczenia i założenia	75
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	76
16. Dyskusja	77
17. Załączniki	79
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	79
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	79
17.1.2. Strategia wyszukiwania	79
17.1.3. Selekcja badań.....	80
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	82
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	82
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	84
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	84
17.2.2. Strategia wyszukiwania	85

17.2.3. Selekcja badań.....	86
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	88
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	88
17.3. Uzasadnienie kwalifikacji technologii wnioskowanej do obecnie istniejącej grupy limitowej	89
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	89
18. Spis tabel	92
19. Spis rysunków	95
20. Bibliografia.....	96

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AA	Octan abirateronu
ADT	ang. <i>androgen deprivation therapy</i> – terapia deprivacji androgenów
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BICR	ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> - Zaślepiena niezależna ocena centralna
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRPC	ang. <i>castration resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
CZN	Cena zbytu netto
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
DOC	Docetaksel
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
ENZ	Enzalutamid
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-VAS	ang. <i>European Quality of Life-Visual Analogue Scale</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w wizualnej skali analogowej
ERG	ang. <i>Evidence Review Group</i> – komisja badająca dowody naukowe przedstawione w ramach procesu oceny technologii medycznych
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności

Skrót	Rozwinięcie
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
KM	Kaplan-Meier
LHRH	ang. <i>luteinizing-hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
MFS	ang. <i>metastasis free survival</i> - czas przeżycia wolny od progresji choroby
MR	ang. <i>magnetic resonance</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
nmCRPC	ang. <i>non metastatic castration resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRE	prednizon
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSA	ang. <i>prostate specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TK	tomografia komputerowa
VAT	ang. <i>value-added tax</i> – podatek od towarów i usług
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
ZURK	Zespół ucisku rdzenia kręgowego

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce enzalutamidu (Xtandi™) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC, ang. *nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer*) wysokiego ryzyka.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy deprivacji androgenowej nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Leczenie to pozwala jedynie na uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi, mediana czasu wolnego od progresji jest krótsza o około 22 miesiące od tej uzyskanej dla enzalutamidu. Stosowanie enzalutamidu ma na celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie enzalutamid porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. terapią ADT, do której zaliczyć można agonistów LHRH (goserelina, leuprorelina, tryptorelina) oraz antagonistów LHRH (degarelik).

Do oceny opłacalności stosowania enzalutamidu względem ADT wykonano **analizę użyteczności kosztów** (CUA, ang. *cost utility analysis*). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY). Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów (CEA, ang. *cost effectiveness analysis*). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia (LY). Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach badania

klinicznego: *PROSPER*, przy pomocy którego bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

W celu wyznaczenia kosztów inkrementalnych i współczynników kosztów-efektywności (CUR) wykorzystano dostosowany do warunków polskich model otrzymany od Zamawiającego odzwierciedlający koszty ponoszone przez system opieki zdrowotnej oraz przez chorego związane z podjęciem leczenia z zastosowaniem technologii wnioskowanej i komparatorem. W modelu uwzględniono dane kosztowe odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto QALY (ang. *quality-adjusted life years*), które obliczano z uwzględnieniem wartości jakości życia przypisanych do poszczególnych stanów modelu i prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych stanów u chorego.

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

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia wspomagającego, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty opieki paliatywnej i terminalnej oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 20-letnim horyzoncie czasowym.

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

WYNIKI

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie enzalutamidu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem, finansowanie enzalutamidu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie enzalutamidu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce enzalutamidu (Xtandi™) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów.

Wnioskowane będzie objęcie enzalutamidu finansowaniem w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w programie lekowym. Obecnie enzalutamid jest finansowany przez płatnika publicznego w ramach programu lekowego *B.56 Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)* u dorosłych mężczyzn z przerzutami, bez objawów lub z łagodnymi objawami, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, oraz opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po leczeniu docetakselem. Wnioskowane wskazanie dotyczy chorych, u których nie wystąpiły jeszcze przerzuty.

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

Populacja:

- ⊗ dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów.

Interwencja:

- ⊗ enzalutamid (ENZ).

Komparator:

- ⊗ deprivacja androgenowa (ADT).

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
 - ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊗ lata życia
 - ⊗ lata życia skorygowane o jakość.
-

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów [Analiza kliniczna].

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Zamawiającego, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla ENZ względem ADT stosowanego w Polsce w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia do progresji (PFS), lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

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

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
-

- ⊗ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

4. Horyzont czasowy

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

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni. Biorąc pod uwagę ekstrapolację krzywych OS z badania *PROSPER* (patrz rozdział 7.4) uznano, że 20-letni horyzont czasowy będzie wystarczający dla uchwycenia efektów terapii.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* terapia ENZ zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. Lek ten ma ugruntowaną skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu chorych na CRPC¹ z przerzutami przed lub po zastosowaniu chemioterapii, gdzie stosowany jest już od dłuższego czasu, także w praktyce klinicznej w Polsce.

¹ wyniki badań klinicznych nad nowymi lekami m.in. ENZ, przyczyniły się do zastąpienia wcześniej stosowanych terminów, takich jak HRPC (ang. hormone-refractory prostate cancer – hormonooporny rak gruczołu krokowego), określeniem CRPC. Określenie HRPC wynikało z licznych obserwacji wskazujących na progresję choroby u chorych z zaawansowanym rakiem poddanych hormonoterapii II rzutu. Termin CRPC wprowadzono w celu podkreślenia, że intrakrynowe/parakrynowe wytwarzanie androgenów ma istotne znaczenie w oporności komórek raka prostaty w terapii działającej supresyjnie na stężenie testosteronu. CRPC jest bowiem oporny na kastrację, ale nadal hormonowrażliwy [Drewniak 2013, Heidenreich 2011, Saad 2010]

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej na podstawie badania PROSPER* wykazano, iż **ENZ wraz z kontynuacją terapii ADT wykazuje wyższą skuteczność niż PLC+ADT w stosunku do większości ocenianych punktów końcowych.**

Terapia z zastosowaniem enzalutamidu związana jest z **istotnym statystycznie zmniejszeniem (o 71%) ryzyka wystąpienia progresji radiograficznej lub zgonu** w porównaniu z PLC+ADT (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu). Opóźnienie wystąpienia przerzutów o 21,9 miesiąca (obserwowana różnica w medianie MFS² pomiędzy grupą badaną i kontrolną) wiąże się z opóźnieniem pojawienia się objawów i spadku jakości życia oraz wydłużeniem czasu koniecznego do wdrożenia kolejnego leczenia w przypadku pojawienia się przerzutów, a więc wynik ten można uznać za **istotny klinicznie**. Podobne wyniki uzyskano także we wszystkich wyodrębnionych podgrupach chorych, między innymi ze względu na PSADT, wiek, czy stan sprawności w skali ECOG. Również **odsetek chorych, u których odnotowano zdarzenia oceniane w ramach MFS był znamienne statystycznie niższy w grupie badanej w porównaniu z kontrolną**. Większość zdarzeń ocenianych w ramach progresji radiograficznej (nowe przerzuty do kości i/lub tkanek miękkich) obserwowano u istotnie statystycznie niższego odsetka chorych stosujących ENZ+ADT w porównaniu z PLC+ADT. Zgon bez oznak progresji radiograficznej wystąpił u niskiego odsetka chorych w grupie badanej i kontrolnej (3,4% vs 0,9%), głównie u osób w starszym wieku. Różnica między grupami była znamienna statystycznie. Ponadto, wykazano iż **prawdopodobieństwo rocznego, 2- lub 3-letniego MFS było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej**.

Czas przeżycia całkowitego oceniono w ramach dwóch zaplanowanych analiz śródkresowych oraz w ramach analizy końcowej. Według danych przedstawionych w publikacji *Sternberg 2020* dla populacji ogółem mediana OS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej i wynosiła odpowiednio 67 miesięcy i 56,3 miesiąca. Wartość parametru HR wskazuje że zastosowanie ENZ jest związane ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 27% w porównaniu do grupy kontrolnej. W czasie 48 miesięcy obserwacji zgony ogółem odnotowano u 30,9% chorych stosujących ENZ i u 38,0% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Biorąc pod uwagę przyczynę zgonu, zgon związany z rakiem gruczołu krokowego również odnotowano w badaniu istotnie rzadziej w grupie badanej (19%) niż w grupie kontrolnej (29%).

² ang. *metastasis-free survival* – czas przeżycia wolnego od przerzutów

Prawdopodobieństwo rocznego, 2- lub 3-letniego OS było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* terapia z zastosowaniem enzalutamidu u chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka pozwala istotnie statycznie i klinicznie wydłużyć czas przeżycia wolny od przerzutów choroby, nie powodując przy tym znacznych działań niepożądanych, które mogłyby pogorszyć jakość życia chorych. Leczenie ENZ wydłuża także czas do progresji PSA i czas do pierwszego zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Wyniki analizy końcowej dla OS wskazują na korzystny wpływ terapii ENZ na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu. Obserwowane zdarzenia niepożądane są znane i spójne z poznanym dotychczas profilem bezpieczeństwa ENZ, a stosunek korzyści do ryzyka uznano za korzystny.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Dodatkowo z uwagi na fakt, że w analizie modelowano bezpośrednio różnice w przeżyciu chorych leczonych interwencją i komparatorem oraz wykazano przewagę interwencji względem komparatora w zakresie przeżycia całkowitego (LYG), zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów-efektywności (CEA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości proggu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 51 838 PLN, a tym samym wysokość proggu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **155 514 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ENZ+ADT vs ADT w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich niejednorodny model Markowa otrzymany od Zamawiającego, gdzie większość wykorzystanych danych pochodziła z badania *PROSPER*. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

W modelu uwzględniono trzy stany:

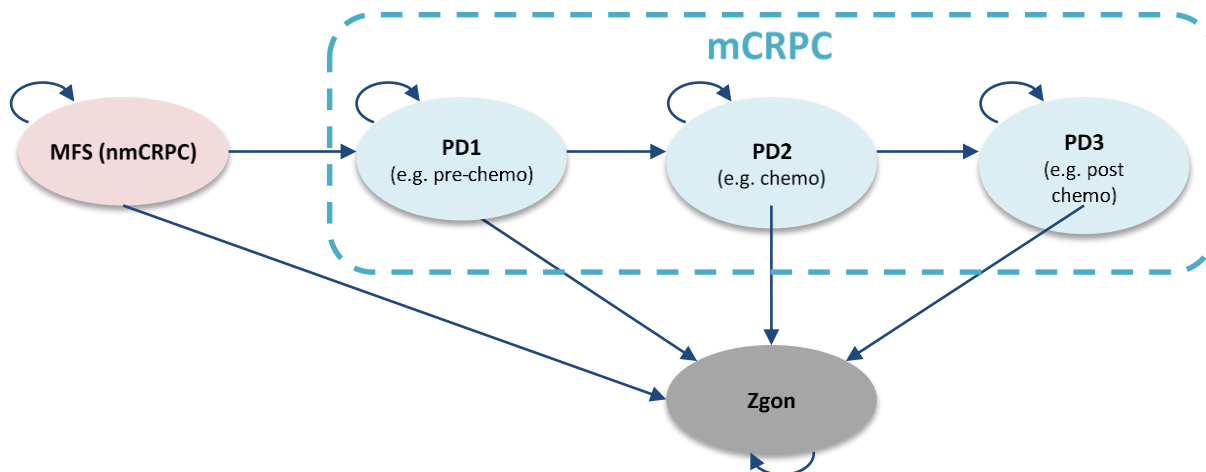
1. stabilna choroba (MFS³) – chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów (nmCRPC);
2. progresja choroby, w ramach której rozważano 3 podstany:
 - * PD1 – chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed zastosowaniem chemioterapii;
 - * PD2 - chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w trakcie chemioterapii;
 - * PD3 - chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po zastosowaniu chemioterapii;
3. zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach miesięcznych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania leków w analizowanych schematach leczenia) w horyzoncie 20-letnim. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

³ MFS (ang. *Metastasis-Free Survival*) może być używane zamiennie z PFS (ang. *Progression-Free Survival*)

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan MFS. W stanie MFS chory może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby (wówczas przechodzi do stanu PD) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON). W tym stanie chorzy leczeni są za pomocą ENZ bądź ADT.

Stan PD jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Do stanu PD, pacjent może trafić ze stanu MFS. Model bazuje na założeniu, że progresja choroby jest nieodwracalna. Chorzy po progresji choroby ze stanu MFS do stanu PD nie mogą powrócić do stanu MFS. W tym stanie choroba może zostać spowolniona, jednak nie cofnięta do poprzedniego stanu.

Ponadto, stan PD podzielony jest na 3 dodatkowe stany. PD1, jest to stan przed chemioterapią, gdzie następne leczenie chorego uzależnione jest od wcześniejszej terapii. Jeśli chory w stanie MFS przyjmował ENZ, w stanie PD1 otrzyma leczenie samym ADT, natomiast jeśli stosował ADT, kolejną terapią będzie AA lub ENZ. Stan PD2 to chemioterapia. W tym stanie założono że, 100% chorych przyjmie chemioterapię w postaci DOC. Ostatnim stanem jest stan PD3, stan po chemioterapii, w którym chory otrzymuje opiekę paliatywną (BSC).

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. ze stanów PFS oraz PD.

Dodatkowo, model zakłada, że 3 ostatnie miesiące przed zgonem chorzy znajdują się w schyłkowej fazie choroby i otrzymują wtedy leczenie paliatywne oraz obniżoną jakość życia.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 9.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu dla poszczególnych interwencji bazują na danych MFS, OS oraz średniej długości leczenia. Prawdopodobieństwo pozostania chorego (otrzymującego leczenie za pomocą ENZ lub ADT) w stanie MFS bazuje na wynikach badania *PROSPER*. Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PD1 do PD2 uzyskano na podstawie badania *PREVAIL* oraz *COU-AA-302*, natomiast prawdopodobieństwo przejścia chorego ze stanu PD2 do PD3 bazuje na wynikach badania *TAX 327*.

Prawdopodobieństwo przejścia chorego ze stanu MFS do stanu ZGON równe jest jedności pomniejszonej o prawdopodobieństwo pozostania chorego w tym stanie oraz przejścia chorego ze stanu MFS do stanu PD1.

Prawdopodobieństwo przejścia chorego ze stanu PD1 do stanu ZGON równe jest jedności pomniejszonej o prawdopodobieństwo pozostania chorego w tym stanie oraz przejścia chorego ze stanu PD1 do stanu PD2.

Prawdopodobieństwo przejścia chorego ze stanu PD2 do stanu ZGON równe jest jedności pomniejszonej o prawdopodobieństwo pozostania chorego w tym stanie oraz przejścia chorego ze stanu PD2 do stanu PD3.

Prawdopodobieństwo przejścia chorego ze stanu PD3 do stanu ZGON równe jest jedności pomniejszonej o prawdopodobieństwo pozostania chorego w tym stanie.

7.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

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

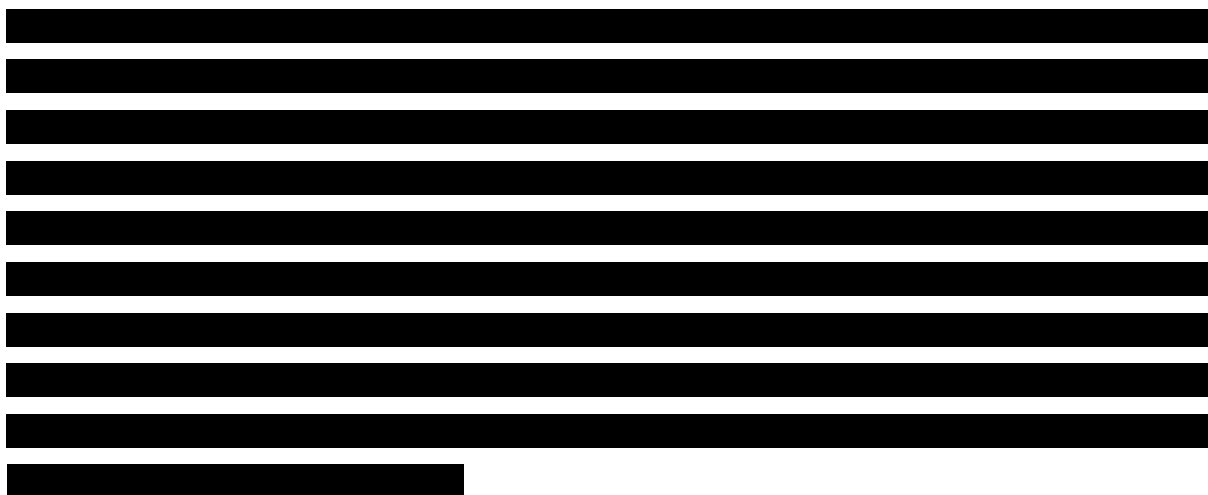


Tabela 1.
Użyteczności w analizie podstawowej i analizie wrażliwości

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

Dodatkowo, w analizie wrażliwości testowano też wariant modelu bez uwzględniania obniżonej jakości życia w stanie End of life, tj. schyłkowej fazy choroby.

7.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W ramach niniejszej analizy horyzont czasowy został określony jako 20-letni.

Analizując dany problem zdrowotny oraz częstość podawania różnych leków użytych w modelu uznano, że przyjęcie cyklu trwającego miesiąc (30,44 dnia) będzie odpowiednie.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego). W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny).

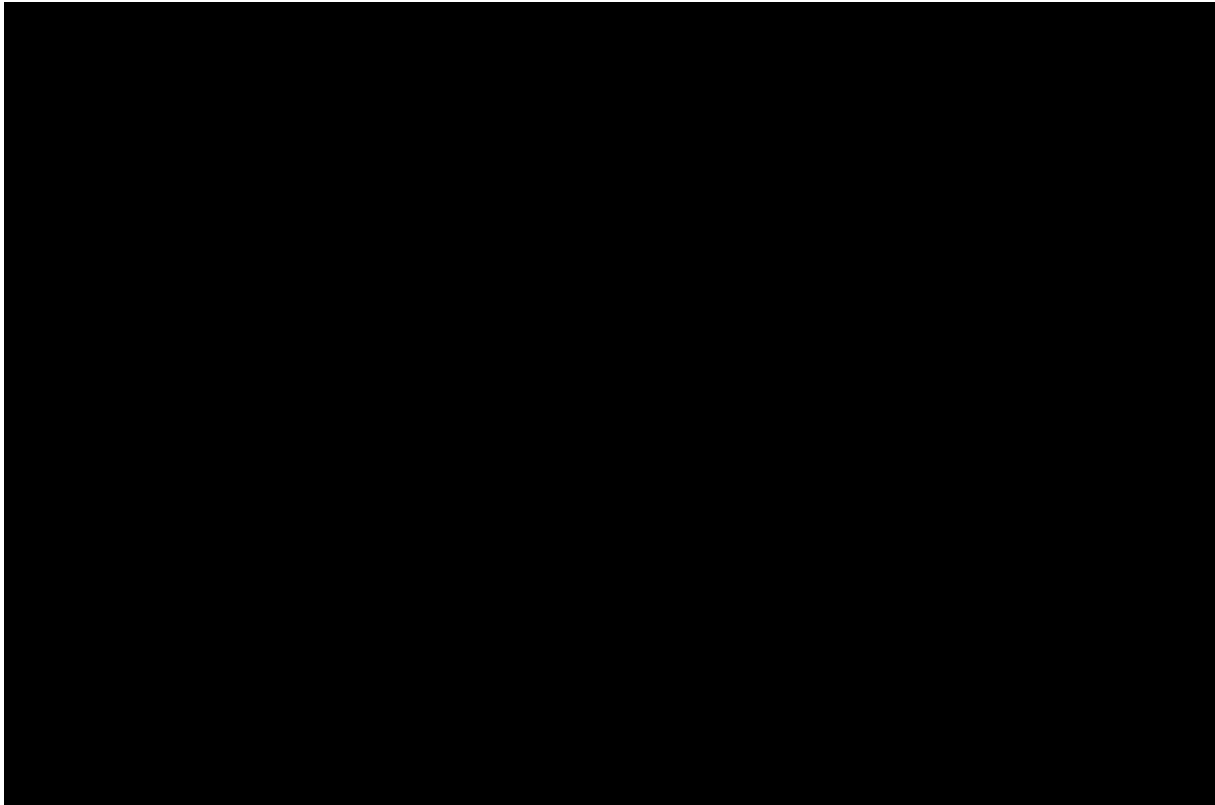
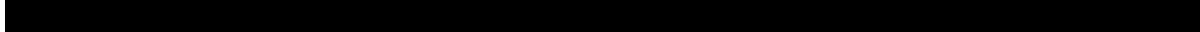
Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [*Orlewska 1999, Drummond 2003*].


Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Chociaż terapia chorego najczęściej kończy się w okresie progresji (tu przestajemy naliczać koszt terapii podstawowej), to jednak opóźnienie tej progresji względem komparatora będzie miało istotny wpływ na dalszy przebieg procesu terapeutycznego i stan kliniczny chorego (wszystkie kolejne zdarzenia zostaną odsunięte w czasie). Zatem po zakończeniu leczenia efekt dodatkowy już nie występuje, ale efekt zdrowotny uzyskany w trakcie leczenia nie może zostać zniwelowany i odjęty. Dla skuteczniejszej terapii (z dłuższym okresem odpowiedzi, a więc i podawania leku) utrzymującym się efektem terapeutycznym (pomimo progresji choroby) jest np. wydłużone przeżycie. Jeżeli chory później progresuje, to także później umiera (w badaniu klinicznym wykazano przewagę w zakresie OS wnioskowanej technologii względem komparatora).

Na poniższym wykresie zaprezentowano krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących porównywane w analizie interwencje: enzalutamid (ENZ) oraz placebo, które w modelu reprezentuje terapię ADT.

Rysunek 2.



Przedstawione powyżej dane pochodzą z badania *PROSPER*, w modelu stanowią podstawową informację wykorzystaną do modelowania parametrów OS chorych stosujących ENZ oraz ADT. 



Rysunek 3.



Rysunek 4.

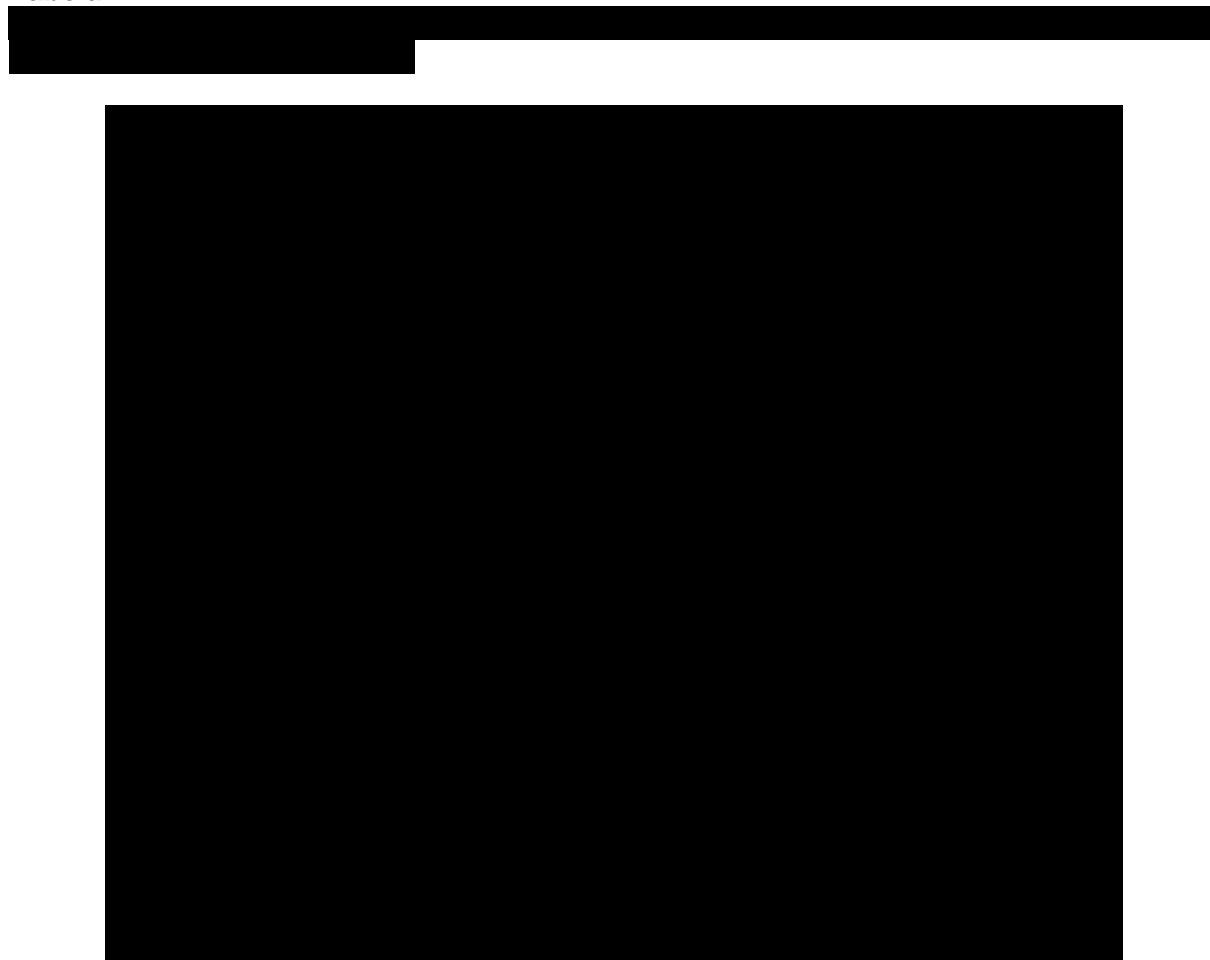


7.5. Czas przeżycia wolny od progresji choroby – PFS

Głównym punktem końcowym badania *PROPSEER* mówiącym o skuteczności terapii jest PFS, czyli czas wolny od progresji. W modelu, został on wykorzystany do określenia czasu przejścia między stanem PFS a stanem PD1. Stan PFS został zdefiniowany za pomocą zaślepionej niezależnej oceny centralnej (BICR) radiologicznej progresji lub śmierci. Ocena obejmowała ocenę radiologiczną choroby kości za pomocą skanu całego ciała radionuklidami, tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego.



Tabela 2.



7.6. Dyskontowanie

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

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

8. Analiza kosztów

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



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

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

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty podania leków;
- ⊗ koszty kolejnych linii leczenia;
- ⊗ koszty leczenia wspomagającego;
- ⊗ koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszty opieki paliatywnej i terminalnej;
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Programu lekowego leczenia raka gruczołu krokowego, NICE Docetaxel, Robertson 2014, NICE 2019, NICE 2013, ChPL Zomikos, ChPL Ranigast, badania PREVAIL, Zlecenia nr 116/2018 AOTMiT, Informatora o umowach NFZ, NICE Enzalutamide for metastatic cancer, badania PROSPER, NICE 2014, Gajewski 2018, Milecki 2011.*


 Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Sprawozdania NFZ, Raportu DGL oraz Wykazu leków refundowanych.* Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i

ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie leczenie szpitalne (a) i (b), Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie rehabilitacja lecznicza].

8.1. Koszt podania

I LINIA LECZENIA

Produkt Xtandi™ (enzalutamid) refundowany w ramach *Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego* występuje w postaci kapsułek/tabletek. W związku z tym nie zachodzi potrzeba przyjmowania chorego w ambulatorium w celu podania leku. W ramieniu interwencji koszt podania został uwzględniony w ramach kosztu ryczałtowego diagnostyki programu lekowego. W przypadku terapii ADT chorzy mogą stosować leki występujące w różnych postaciach: implant w ampułko-strzykawce, implant podskórny, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań. W ramach niniejszej analizy dla I linii leczenia w ramieniu ADT przyjęto, iż koszt podania leków w wymienionych wyżej postaciach będzie rozliczany w ramach świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, którego koszt wynosi 71,00 PLN.

II LINIA LECZENIA

Zgodnie z zapisami programu lekowego *B.56 Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego* chorzy stosujący w I linii leczenia enzalutamid w II linii leczenia nie mogą zastosować octanu abirateronu. Przyjęto, iż chorzy ci będą stosować leczenie przeciwandrogenowe (ADT).

Natomiast chorzy stosujący w ramach I linii leczenia ADT mogą przyjmować w ramach II linii leczenia AA lub ENZ. Octan abirateronu występuje w formie tabletek powlekanych. W związku z tym nie zachodzi potrzeba przyjmowania chorego w ambulatorium w celu podania leku.

III LINIA LECZENIA

W ramach III linii leczenia chorzy otrzymują terapię docetakselem, zatem koszt oddania chemioterapii wyceniono jako świadczenie: hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie, którego koszt wynosi 557,02 PLN.

8.2. Koszty terapii w I linii leczenia – enzalutamid i ADT

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych poszczególnych prezentacji leków.

8.2.1. Dawkowanie leków

ENZALUTAMID

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xtandi™* i *Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego* określono, że w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów enzalutamid podawany jest w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej 160 mg (cztery tabletki/kapsułki po 40 mg).

DEPRYWACJA ANDROGENOWA

Zgodnie z zapisami programu lekowego *B.56 Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego*, mówiącymi iż chorzy mogą kontynuować leczenie hormonalne, uwzględniono stosowanie przez chorych analogów lub antagonistów LHRH. W analizie przyjęto, że 100% chorych w obu ramionach (ADT, ENZ oraz w kolejnych liniach leczenia ENZ/AA lub docetakselem) kontynuowało leczenie jedną z następujących substancji czynnych: goserelina, leuprorelina, triptorelina lub degareliks.

W danym wskazaniu, powyższe substancje są obecnie refundowane w ramach *Wykazu leków refundowanych* i wydawane są świadczeniobiorcom za odpłatnością ryczałtową. Dawkowanie leuproreliny, gosereliny oraz triptoreliny ustalono na podstawie ChPL poszczególnych leków, natomiast DDD degareliksu przyjęto na podstawie *Dawkowania WHO degareliks*. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 9. (Tabela 19.).

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 3.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Dzienna dawka leku (mg)	Dawkowanie leku w cyklu (mg)
Enzalutamid	160,00	4 869,90

Substancja	Dzienna dawka leku (mg)	Dawkowanie leku w cyklu (mg)
Goserelinum	Indywidualne dawkowanie dla każdego opakowania opracowane na podstawie zapisów ChPL dla analizowanych prezentacji tych leków.	
Leuprorelinum		
Triptorelinum		
Degarelixum	2,70	82,18

8.2.2. Ceny leków

ENZALUTAMID

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

[Redacted text block]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 5.).

DEPRYWACJA ANDROGENOWA

Produkty, w których substancją aktywną są odpowiednio: goserelina, leuprorelina, triptorelina lub degareliks są obecnie finansowane w aptece na receptę i wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. W poniższej tabeli przedstawiono udziały rynkowe poszczególnych substancji uwzględnione w analizie podstawowej oszacowane na podstawie *danych refundacyjnych NFZ*.

[Redacted text block]

Tabela 4.



Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 5.).

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 5.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 10,8 mg	442,00	477,36	501,23	525,64
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3,6 mg	140,00	151,20	158,76	175,20
Goserelinum	Xanderla, implant w amp.-strz., 3,6 mg	144,40	155,95	163,75	180,19
Goserelinum	Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10,8 mg	433,20	467,86	491,25	515,66
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	215,00	232,20	243,81	260,25
Goserelinum	Zoladex LA, implant podskórny, 10,8 mg	716,32	773,63	812,31	836,72
Leuprorelinum	Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg	553,87	598,18	628,09	653,34
Leuprorelinum	Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 045,12	1 128,73	1 185,17	1 223,19

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna
Leuprorelinum	Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7.5 mg	236,79	255,73	268,52	285,27
Leuprorelinum	Leuprostin, implant, 3,6 mg	176,00	190,08	199,58	216,33
Leuprorelinum	Leuprostin, implant, 5 mg	478,90	517,21	543,07	568,33
Triptorelinum	Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11.25 mg	518,00	559,44	587,41	612,67
Triptorelinum	Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3.75 mg	250,00	270,00	283,50	299,94
Degarelixum	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 120 mg	1 385,45	1 496,29	1 571,10	1 619,24
Degarelixum	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 80 mg	461,77	498,71	523,65	549,24

8.2.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie, ceny leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na opakowanie oraz w cyklu leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

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

*Średnia ważona cena za DDD

8.3. Koszt leków w II linii leczenia

W analizie przyjęto, że chorzy w II linii leczenia, zgodnie z *Programem lekowym leczenia raka gruczołu krokowego*, przejdą na leczenie octanem abirateronu lub enzalutamidem, jeśli ich pierwotną terapią było ADT. Natomiast jeśli w I linii leczenia przyjmowali ENZ, zgodnie z *Programem lekowym leczenia raka gruczołu krokowego* nie mogą zastosować AA, dlatego też w analizie przyjęto, że stosują leczenie ADT.

Koszt enzalutamidu w II linii leczenia jest zgodny z kosztem w pierwszej linii, natomiast octan abirateronu jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Charakterystykę kosztową tego leku przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast koszt enzalutamidu przedstawiono w rozdziale dotyczącym kosztów terapii w I linii leczenia. Wycenę leku Zytiga opracowano na podstawie danych refundacyjnych.

Tabela 7.
Charakterystyka kosztowa leku Zytiga (PLN)

Substancja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
AA	6 042,33	6 525,71	6 852,00

Dawkowanie obu leków przyjęto zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia raka gruczołu krokowego*, tj. w przypadku enzalutamidu - 160 mg (cztery tabletki/kapsułki po 40 mg) dziennie, natomiast w przypadku AA – 1000 mg podawane raz na dobę.

W analizie podstawowej przyjęto, że 50% chorych w drugiej linii leczenia po ADT będzie stosowało enzalutamid i 50% octan abirateronu. Dodatkowo, w analizie wrażliwości testowano wariant 33,3% i 100% udziałów enzalutamidu.

8.4. Koszt leków w III linii leczenia

Po niepowodzeniu terapii ENZ/AA oraz ADT, przyjęto założenie, że chorzy mogą otrzymać kolejną linię leczenia, tj. terapię docetakselem. Ta chemioterapia jest podawana w dawce

75 mg/m² raz na trzy tygodnie. Zgodnie z wytycznymi *NICE Docetaxel* przyjęto, że leczenie docetakselem może trwać maksymalnie 10 cykli⁴ 21-dniowych.

W oszacowaniach uwzględniono koszt ważony udziałem leków na rynku refundacyjnym w przeliczeniu na 1 mg substancji na podstawie *Raportu DGL*.

Tabela 8.
Koszt docetakselu uwzględniony w analizie (PLN)

Substancja	Koszt 1 mg (PLN)	Koszt dzienny (PLN)	Koszt w cyklu (miesięcznym) (PLN)
Docetaxel	0,79	5,64	171,76

Należy również pamiętać, że docetaxel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. Z tego względu w analizie uwzględniono koszty hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie, której wysokość oszacowano na 557,02 PLN zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ chemioterapia*.

8.4.1. Koszt leczenia wspomagającego

Leczenie wspomagające stosowane przez chorych określono na podstawie publikacji *Robertson 2014* oraz *NICE 2019*. Chorzy w badaniu stosowali leki przeciwhistaminowe, blokery receptora H₂, leki przeciwwymiotne, kortykosteroidy, czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) oraz bifosfoniany. Odsetki chorych stosujących odpowiednie leczenie wspomagające zaczerpnięto z publikacji *NICE 2013* oraz *NICE 2019*. Dokładne zestawienie tych odsetków przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Odsetek chorych stosujących poszczególne leki, bądź świadczenia w ramach leczenia wspomagającego

⁴ Nie należy mylić z cyklami występującymi w modelu wykorzystanym w analizie ekonomicznej, w którym cykle miały długość jednego miesiąca

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

8.4.1.1. Dawkowanie leków

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

Na podstawie *ChPL Zomikos* określono, że kwas zoledronowy (bisfosfonian) podawany jest w dawce 4 mg co 3-4 tygodnie. W niniejszej analizie przyjęto, że kwas zoledronowy podawany jest w dawce 4 mg co 3 tygodnie.

W przypadku leków przeciwhistaminowych w badaniu podawano leki zawierające chlorfenaminę, obecnie żaden produkt zawierający tę substancję nie jest refundowany. Zatem w niniejszej analizie nie wyceniano tego kosztu.

W przypadku blokerów receptora H2 w analizie uwzględniono preparat zawierający ranitydynę. Dawkowanie ranitydyny określono na podstawie *ChPL Ranigast*, wynosi ono 150 mg dwa razy na dobę (zależne od wskazania). Długość trwania leczenia przyjęto na poziomie 5 dni.

Refundowanym lekiem przeciwwymiotnym jest ondansetron, dostępny w ramach listy aptecznej oraz katalogu chemioterapii. W modelu wycenę ondansetronu przyjęto na podstawie *Sprawozdania NFZ* dla perspektywy płatnika publicznego oraz na podstawie leków z katalogu chemioterapii *Wykazu leków refundowanych* dla perspektywy wspólnej. Natomiast dawkowanie przyjęto zgodne z badaniem *PREVAIL* - uznając, że dawkowanie to nie różniło się znacząco od tego zaprezentowanego w *ChPL Atossa*. Założono, że dawka leku będzie wynosiła 4 mg dwa razy dziennie przez 5 dni.

Refundowanym czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) jest filgrastym. Leki zawierające tę substancję dostępne są w ramach *Wykazu leków refundowanych* zarówno w kategorii dostępności: „lek dostępny w aptece na receptę” jak i w ramach chemioterapii. W perspektywie wspólnej wycenę filgrastymu przyjęto w oparciu o katalog chemioterapii, natomiast wycenę w perspektywie płatnika publicznego przyjęto w oparciu o *Sprawozdania NFZ*. Na podstawie danych z badania *PREVAIL* określono dawkowanie, na poziomie 300 µg dziennie przez 14 dni.

Prednizon jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych*. Dawkowanie określono na podstawie *Programu lekowego leczenia raka gruczołu krokowego*, badania *PREVAIL* oraz *ChPL Zytiga* jako 10 mg na dobę.

W poniższej tabeli zaprezentowano podsumowanie dawkowania leków uwzględnionych w analizie.

Tabela 10.
Dawkowanie leków w ramach terapii BSC, uwzględnione w analizie

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Średnie dawkowanie leku w ujęciu tygodniowym (mg)
Kwas zoledronowy	4,00	1,33
Blokery receptora H2 (ranitydyna)	150,00	500,00
Leki przeciwwymiotne (ondansetron)	4,00	27,00
Korytkosteroidy (prednizon)	5,00	70,00
G-CSF (filgrastim)	300,00 µg	1400,00 µg

8.4.1.2. Ceny leków

Wszystkie leki, dla których w powyższym rozdziale (rozdział 8.4.1.1.) określono dawkowanie, są obecnie finansowane w ramach *Wykazu leków refundowanych*. W oszacowaniach uwzględniono koszt ważony udziałem leków na rynku refundacyjnym w przeliczeniu za 1 mg substancji na podstawie *danych refundacyjnych NFZ*. W perspektywie płatnika publicznego posłużono się ceną z *Raportu DGL* oraz *Sprawozdania NFZ*. W perspektywie wspólnej, w przypadku leków, brano pod uwagę koszt z *Wykazu leków refundowanych*. Obliczenia przedstawiono w załączonym kalkulatorze. Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt dzienny oraz w cyklu stosowania poszczególnych substancji.

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

Tabela 11.
Koszt leków stosowanych w ramach terapii BSC, brany pod uwagę w analizie (PLN)

	Koszt dzienny		Koszt w cyklu miesięcznym	
	Wspólna	NFZ	Wspólna	NFZ
Kwas zoledronowy	4,61	2,24	140,27	68,20
Blokery receptora H2 (ranitydyna)	0,07	0,04	2,12	1,35

	Koszt dzienny		Koszt w cyklu miesięcznym	
	Wspólna	NFZ	Wspólna	NFZ
Leki przeciwwymiotne (ondansetron)	1,30	0,91	39,48	27,76
Korytkosteroidy (prednizon)	0,82	0,46	24,92	14,07
G-CSF (filgrastim)	67,62	24,52	2058,05	746,35

Zatem podsumowując, w analizie uwzględniono różne wyceny BSC w zależności od etapu terapii chorego zgodnie z przedstawionymi odsetkami chorych stosujących konkretne technologie w ramach BSC (**Tabela 9.**) oraz ich wycen (**Tabela 11.**). Miesięczne koszty terapii BSC uwzględnione w analizie w perspektywie NFZ oraz wspólnej przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12.

Miesięczne koszty leczenia wspomagającego w zależności od etapu terapii chorego, uwzględnione w analizie

8.4.2. Koszt monitorowania związanego ze stanem choroby

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

- ⊗ Leczenie ENZ;
- ⊗ Leczenie ADT;
- ⊗ Leczenie AA;
- ⊗ Leczenie DOC;
- ⊗ Stan paliatywny.

W ramach każdego ze stanów możliwe było stosowanie poniższych świadczeń:

- ⊗ Diagnostyka w programie lekowym/ocena skuteczności chemioterapii;
- ⊗ Wizyta ambulatoryjna;
- ⊗ Wizyta pielęgniarki;
- ⊗ Tomografia komputerowa;

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

Częstość i odsetek chorych stosujących powyższe świadczenia w poszczególnych stanach choroby pochodzą z raportu *NICE 2019* oraz *Zlecenia nr 116/2018 AOTMiT*. Częstości i odsetki te zostały szczegółowo rozpisane w dołączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym. Dla uproszczenia w niniejszym dokumencie przedstawiono tylko wycenę niniejszych świadczeń.

KOSZT DIAGNOSTYKI PROGRAMU LEKOWEGO I OCENY SKUTECZNOŚCI CHEMIOTERAPII

W analizie podstawowej w związku z tym, że leczenie chorych w analizowanym wskazaniu za pomocą ENZ oraz AA odbywa się w ramach *Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego*, koszty diagnostyki zostały zakwalifikowane jako diagnostyka w *Programie lekowym leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego*. Zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ programy lekowe* roczny ryczałt takiej diagnostyki wynosi 2 758,08 PLN. Koszt jest finansowany przez płatnika publicznego (jednakowy w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej). W przypadku leczenia za pomocą DOC chorzy poddawani są ocenie skuteczności chemioterapii. Zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ chemioterapia* roczny ryczałt takiej oceny wynosi 1 622,40 PLN (przy założeniu, że ocena będzie wykonywana średnio raz na dwa miesiące). W analizie wrażliwości dla ENZ, AA oraz DOC przyjęto, iż koszt diagnostyki w programie lekowym lub oceny skuteczności chemioterapii będzie rozliczany w oparciu o dane dotyczące monitorowania z badań.

W przypadku leczenia za pomocą ADT oraz stanu paliatywnego w analizie podstawowej jak i analizie wrażliwości koszt monitorowania związanego ze stanem choroby wyznaczono w oparciu o dane dotyczące monitorowania z badań.

KOSZT KONSULTACJI LEKARSKIEJ

W analizie przyjęto, że jednorazowy koszt porady ambulatoryjnej chorego leczonego w ramach programu lekowego będzie rozliczany w ramach świadczenia: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ programy lekowe* koszt takiej wizyty wynosi 108,16 PLN. Natomiast koszt porady lekarskiej dla chorych w trakcie leczenia ADT będzie rozliczane w ramach świadczenia: W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, której koszt wynosi 71,00 PLN. A chorzy otrzymujący terapię docetakselem w ramach świadczenia: porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń), której koszt wynosi 167,11 PLN.

KOSZT WIZYTY PIELEŃNIARKI

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

TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA

Koszt wykonania tomografii komputerowej wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Przyjęto wartość kosztu świadczenia: TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym, tj. 415,00 PLN.

REZONANS MAGNETYCZNY

Koszt wykonania rezonansu magnetycznego wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Przyjęto wartość kosztu z świadczenia: MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym, tj. 746,00 PLN.

ELEKTROKARDIOGRAM

Koszt wykonania świadczenia zaczerpnięto z *Zarządzenia Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna* i wyceniono jako świadczenie W44 Świadczenie pierwszorazowe 5-go typu. W ramach niniejszego świadczenia można wykonać procedurę: 89.522 *Elektrokardiogram z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem)*, której koszt wynosi 76,00 PLN.

ULTRADŹWIĘKI

Zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ rehabilitacja lecznicza* oraz *Informatorem o umowach NFZ* koszt świadczenia z zakresu fizjoterapii ambulatoryjnej: ultradźwięki miejscowe wynosi 6,19 PLN.

SCYNTYGRAFIA CAŁEGO CIAŁA (UKŁAD KOSTNY)

Koszt świadczenia zaczerpnięto z *Zarządzenia Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna* i wynosi 388,00 PLN.

MORFOLOGIA KRWI

Świadczenie morfologii krwi 8-parametrowej należy rozliczać w ramach świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu. W analizie zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna* przyjęto, że koszt takiego świadczenia wynosi 40,00 PLN.

PRÓBY WĄTROBOWE; BADANIA FUNKCJONOWANIA NEREK

Koszt wykonania badań z zakresu oceny funkcjonowania wątroby i nerek przyjęto zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, jako koszt procedury W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, tj. 71,00 PLN.

BADANIE POZIOMU PSA

Badanie określające antygen swoisty dla stercza (PSA) całkowity zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna* powinno być rozliczane w ramach procedury W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, której jednorazowy koszt wynosi 40,00 PLN.

Podsumowując, ostatecznie w analizie podstawowej przyjęto założenie, że wszystkie niezbędne świadczenia w przypadku ENZ, AA oraz DOC będą rozliczane w ramach ryczałtu diagnostyki programu lekowego oraz ryczałtu oceny skuteczności chemioterapii. W przypadku ADT oraz stanu paliatywnego wszystkie niezbędne świadczenia będą rozliczane w oparciu o dane dotyczące monitorowania z badań. Tabela poniżej przedstawia miesięczne koszty monitorowania z podziałem na stany zdrowia.

Tabela 13.
Miesięczne koszty monitorowania chorych związane ze stanem choroby, uwzględnione w analizie podstawowej

Natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym dla wszystkich stanów zdrowia przyjęto częstości i odsetki chorych stosujących poszczególne świadczenia na podstawie danych z badań.

Tabela 14.
Miesięczne koszty monitorowania chorych związane ze stanem choroby, uwzględnione w analizie wrażliwości

8.4.3. Koszt opieki terminalnej

W analizie przyjęto, że chorzy przez ostatnie 3 miesiące życia będą otrzymywać opiekę terminalną związaną z zaawansowanym stanem ich choroby. Świadczenia z zakresu opieki terminalnej i hospicyjnej wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ opieka paliatywna i hospicyjna*. Na podstawie raportu *NICE Enzalutamide for metastatic cancer* przyjęto, że 50% chorych średnio przebywa 14 dni w hospicjum stacjonarnym, a 50% w oddziale medycyny paliatywnej. W Polsce oba pobyty rozliczane są tak samo, natomiast koszt jest zróżnicowany

ze względu na sposób żywienia chorych. Zatem ostatecznie w analizie jako dzienny koszt opieki paliatywnej uznano średnią z 3 świadczeń: osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo i jej wartość wynosi 421,14 PLN.

8.5. Zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane, wynikające zarówno ze stosowanego leczenia jak i związane bezpośrednio z chorobą. Zdarzenia te mają wpływ zarówno na koszty leczenia jak i jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie badania *PROSPER* oraz badań uwzględnianych w kolejnych liniach leczenia.

Zdarzenia niepożądane, które zostały uwzględnione w analizie wraz z częstością ich występowania zostały przedstawione w arkuszu kalkulacyjnym.

W niniejszej analizie przyjęto, że koszt związany z działaniem niepożądanym będzie rozliczany w ramach świadczenia: W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu. Natomiast niezależnie wyceniono działania niepożądane związane z powikłaniami kostnymi- SRE (ang. *skeletal-related events*).

8.5.1. Radioterapia kości

Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych *NICE 2014*, radioterapię w przypadku zaawansowanego raka prostaty stosuje się do zmniejszenia raka w miejscu, gdzie naciska na nerwy oraz zatrzymania jego rozprzestrzeniania się, by dać czas kościom na regenerację i wzmocnienie. W takim celu stosuje się dwa typy radioterapii: teleradioterapię oraz terapię radioizotopową, które określa się mianem radioterapii paliatywnej. Radioterapia ta nie ma za zadanie wyleczyć nowotworu.

Wycenę radioterapii określono na podstawie *Zarządzenia Prezesa NFZ leczenie szpitalne (b)* oraz założenia, że 50% pacjentów przyjmie teleradioterapię, natomiast pozostałe 50% otrzyma terapię radioizotopową. W przypadku terapii radioizotopowej brano pod uwagę świadczenia ze wskazaniem leczenia przeciwbólowego radioizotopami zmian przerzutowych do kości,

natomiast w przypadku teleradioterapii liczono średnią z dostępnych zabiegów w zakresie teleradioterapii, z wyłączeniem teleradioterapii radykalnej oraz teleradioterapii skóry. Ponadto w ramach wyceny radioterapii kości uwzględniono również koszt świadczenia *zakwaterowanie do teleradioterapii / protonoterapii*. Średni koszt radioterapii kości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Średni koszt radioterapii kości

Zdarzenie niepożądane	Średni koszt z perspektywy NFZ (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej (PLN)
Radioterapia kości	8 549,08	8 549,08

8.5.2. Operacja kości

Operację stosuje się w takim samym wskazaniu co radioterapię, wykazuje ona większą skuteczność, jednak do zastosowania tego typu terapii chory musi wykazywać odpowiedni stan choroby.

Koszt takiej operacji wyliczono na podstawie *Zarządzenia Prezesa NFZ leczenie szpitalne (a)*. Poniżej w tabeli przedstawiono jej średni koszt uwzględniony w analizie.

Tabela 16.
Średni koszt operacji kości

Zdarzenie niepożądane	Średni koszt z perspektywy NFZ (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej (PLN)
Operacja kości	7 371,50	7 371,50

8.5.3. Zespół ucisku rdzenia kręgowego

Zespół ucisku rdzenia kręgowego (ZURK) występuje u chorych na nowotwory złośliwe w stadium zaawansowanym. Najczęstszą przyczynę stanowi ucisk rdzenia przez guz przerzutowy rozwijający się w trzonie kręgu, rzadziej w tkankach przykręgosłupowych albo w oponach mózgowo-rdzeniowych lub przez guz rdzenia.

Zgodnie z publikacją *Gajewski 2018*, leczenie dzielimy na dwa etapy: postępowanie doraźne oraz leczenie przyczynowe.

W postępowaniu doraźnym stosujemy opioidy, w celu zwalczania bólu oraz korytkoterapię. Deksametazon stosuje się początkowo w dużych dawkach, w zależności od nasilenia objawów i efektu leczenia, od 16 do 32 mg i.v. ze stopniową ich redukcją. Stosuje się je w uzupełnieniu leczenia chirurgicznego lub radioterapii, rzadko jako jedyną metodę leczenia. W analizie

uwzględniono początkowe, domięśniowe podanie deksametazonu w dawce 24 mg oraz następnie tygodniowe przyjmowanie doustnych tabletek w dawce 10 mg na dobę.

Leczenie przyczynowe może składać się z napromieniowania kręgosłupa lub operacji. Napromieniowanie kręgosłupa należy zastosować niezwłocznie po rozpoznaniu zagrażającego ZURK (ból oraz potwierdzone zmiany w kręgosłupie), ponieważ zwiększa to szansę uniknięcia powikłań neurologicznych. Skuteczność nie jest tak duża jak operacja, ale pozostaje metodą z wyboru u chorych, u których leczenie operacyjne jest niemożliwe lub przeciwwskazane. Leczenie operacyjne zawsze należy rozważyć u chorych w dobrym stanie ogólnym. Stosuje się je również wówczas, gdy objawy ucisku na rdzeń kręgowy narastają pomimo radioterapii. Operacja ma na celu przywrócenie funkcji motorycznych, zmniejszenie bólu i poprawę czucia. W publikacji *Milecki 2011* autor podaje, że pomimo dużej skuteczności operacji, tylko 10% pacjentów się do nich kwalifikuje. Taką też wielkość przyjęto w analizie.

Tabela 17.
Średni koszt leczenia ZURK

Zdarzenie niepożądane	Średni koszt z perspektywy NFZ (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej (PLN)
Zespół ucisku rdzenia kręgowego	8 500,89	8 515,36

8.5.4. Patologiczne złamania kości

Są to złamania najczęściej objęte procesem nowotworowym u chorych z przerzutami do kości. W przypadku leczenia, bardzo ważne jest uśmierzenie bólu w spoczynku, zapewnienie możliwości bezbolesnej zmiany pozycji i wykonywania czynności pielęgnacyjnych oraz zabezpieczenia w środki przeciwbólowe na okres transportu do szpitala.

Nawet u chorego ze złamaniem patologicznym możliwe i wskazane jest częściowe lub doszczętne wycięcie przerzutu i zespolenie operacyjne oraz ewentualnie późniejsza radioterapia lub wycięcie przerzutu z endoprotezoplastyką. Dlatego też, koszt leczenia patologicznego złamania kości przyjęto w analizie taki sam jak koszt operacji kości, tj. 7 371,50 PLN w perspektywie wspólnej oraz płatnika publicznego.

8.5.5. Obniżka użyteczności chorych związana ze zdarzeniami niepożądanymi

Stan jakości życia chorych na raka prostaty bez przerzutów zazwyczaj jest oceniany jako dobry. Pogarszającą się chorobą, przerzuty do kości oraz towarzyszące terapiom zdarzenia

niepożądane, mogą znacząco pogorszyć jakość życia pacjenta. Dlatego też w analizie uwzględniono spadek jakości życia towarzyszący wystąpieniu konkretnych zdarzeń niepożądanych. Wartości wraz z założeniami przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym.

8.5.6. Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

Podsumowanie wyceny zdarzeń niepożądanych z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej z podziałem na stany modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Średnie koszty działań niepożądanych i SRE uwzględnione w poszczególnych stanach

9. Założenia i dane wejściowe

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

-	+	=		-	+
		-	+		
	-	-	-		
	-	-	-		-
=					
	-	-	-	-	
	-	-	-	-	
	-	-	-		-
	-	-	-		

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

W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Scenariusze analizy wrażliwości

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

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta⁵. Parametry te określono w rozdziale 9.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 9.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu [REDACTED]

⁵ przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Tabela 23.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem



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

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 9.

11.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, 


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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

Tabela 28.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

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

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

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

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

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy wyższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

*Oszacowane na podstawie średnich wartości kosztu inkrementalnego i QALY z AWW

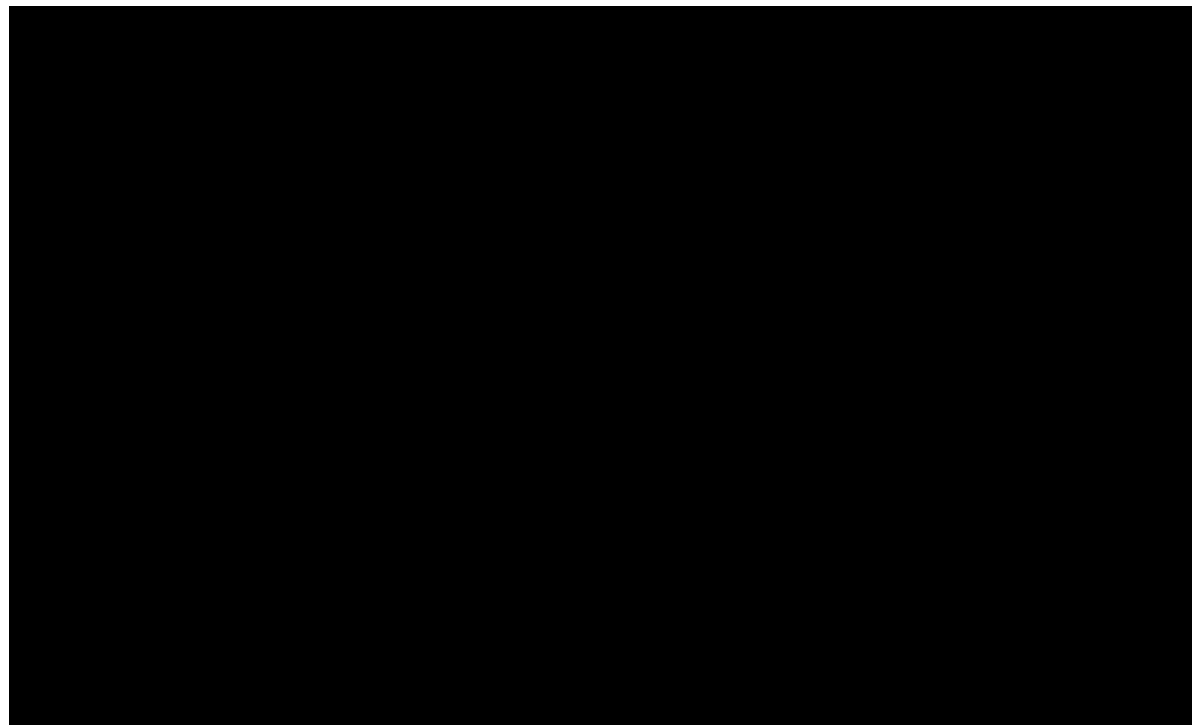
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

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

Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Na poniższym wykresie widać, że terapia enzalutamidem przy wyższych kosztach pozwala na osiągnięcie lepszych efektów zdrowotnych niż terapia komparatorem.

Rysunek 5.

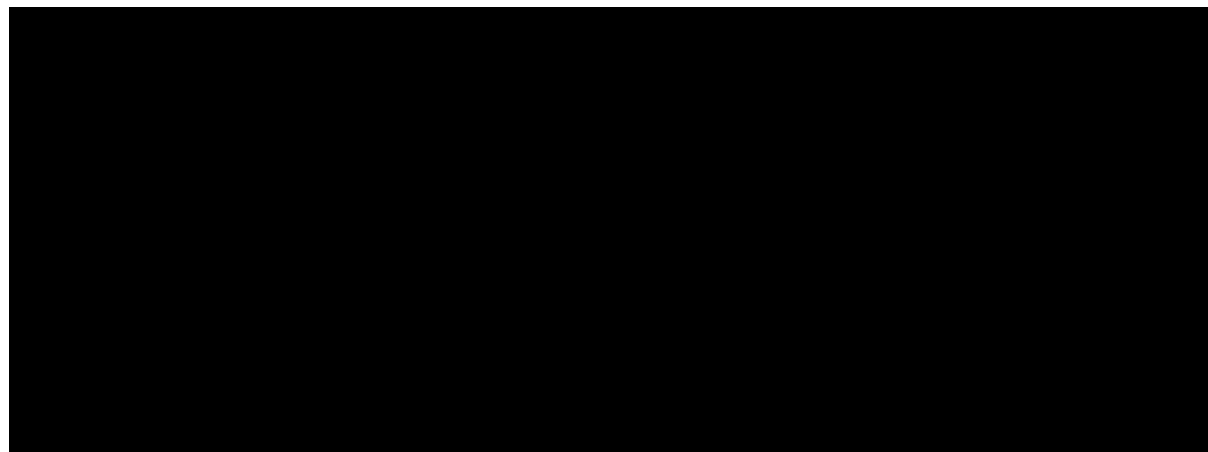
[Redacted text]



[Redacted text]

Rysunek 6.

[Redacted text]



13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

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

13.1. Walidacja wewnętrzna

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

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

W przypadku chorych w ramieniu ENZ+ADT:

- odsetek chorych w stanie PFS leczonych aktywnie + odsetek chorych w stanie PD1 leczonych ADT + odsetek chorych w stanie PD2 leczonych DOC + odsetek chorych w stanie PD3 leczonych BSC + skumulowany odsetek zgonów = 1;

W przypadku chorych w ramieniu ADT:

- odsetek chorych w stanie PFS leczonych ADT + odsetek chorych w stanie PD1 leczonych ENZ oraz AA + odsetek chorych w stanie PD2 leczonych DOC + odsetek chorych w stanie PD3 leczonych BSC + skumulowany odsetek zgonów = 1;

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 1 analizę ekonomiczną [NICE 2019], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

W zakresie opłacalności uzyskano zgodny wynik z wariantem oszacowanym przez analityków ERG. Ponadto w zakresie przyjętej metodyki zaobserwowano liczne podobieństwa w stosunku do publikacji NICE 2019. Dotyczyły one uwzględnionego komparatora, punktów końcowych, dawkowania technologii wnioskowanej, wysokości stopy dyskonta wyników zdrowotnych, stanów uwzględnionych w modelu, źródeł danych wykorzystanych do oszacowania użyteczności, kategorii kosztowych przyjętych w analizie kosztowej, wyników zdrowotnych, modelowania w dożywotnym horyzoncie czasowym oraz długości cyklu w modelu.

Rozbieżności w wynikach niniejszej analizy ekonomicznej oraz odnalezionej analizy *NICE 2019* obejmują: stopę dyskonta kosztów, która wyniosła 3,5%, a w niniejszym modelu 5%; koszty leków, wykonywanych procedur, monitorowania itp. dostosowane do warunków panujących w analizowanym kraju.

W ramach analizy wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.1. wykazano, iż przyjęcie alternatywnej wartości dla stopy dyskonta kosztów nie powoduje zmiany wnioskowania w zakresie opłacalności technologii wnioskowanej.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Wyniki analizy z publikacji *NICE 2019*

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego
ICUR (PLN/QALY)	283 165,36

* Biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 17.12.2019 publikowany przez Narodowy Bank Polski:
1 BGP = 5,0414 PLN

Przedstawiona w *NICE 2019* analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy Wielkiej Brytanii.

Wyniki analizy *NICE 2019* w zakresie wnioskowania odnośnie opłacalności są zbieżne z wynikami niniejszego opracowania. W analizie zostały uwzględnione te same kategorie kosztowe i wyniki zdrowotne.

13.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy nie jest wskazana, z uwagi na częstą zmianę linii leczenia przez chorych, co nie pozwala na porównanie krzywych PFS oraz OS z długoterminowymi wynikami innych badań.

14. Ograniczenia i założenia

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

Przyjęcie parametrów klinicznych (masa ciała) dla chorych na podstawie badania *PROSPER* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Analiza dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem została oparta na wynikach badania klinicznego *PROSPER*, przy pomocy którego bezpośrednio porównano terapię enzalutamidem z deprivacją androgenową.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,24 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania enzalutamidu względem deprivacji androgenowej w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 20-letnim horyzoncie czasowym.

Finansowanie enzalutamidu u chorych w pierwszej linii leczenia przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r.*).

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację: *NICE 2019*.

Badanie *NICE 2019* porównuje kosztową efektywność pomiędzy dwiema liniami leczenia chorych na raka gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. *non-metastatic hormone-relapsed prostate cancer*, nmHRPC). W modelu z publikacji *NICE 2019* wykorzystano populację z badania *PROSPER*, w którym do modelu włączano chorych na nmHRPC, doświadczających progresji pomimo leczenia za pomocą ADT.

Zgodnie z założeniami modelu, chory mógł odbyć leczenie jedną z dwóch ścieżek. W badaniu *NICE 2019*, chorzy przyjmujący w pierwszej linii ADT, nie mieli możliwości stosowania enzalutamidu w kolejnych liniach leczenia. Szczegóły dotyczące przyjmowanej przez chorego interwencji w zależności od stanu, w którym się znajduje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Ścieżki leczenia wykorzystane w badaniu NICE 2019

Stan choroby	Ramię Enzalutamidu	Ramię ADT
nmHRPC	ENZ	ADT
PD1	ADT	ENZ
PD2	ADT (60%) DOC (40%)	ADT (60%) DOC (40%)
PD3	BSC	BSC

Uwzględniony koszt enzalutamidu w analizie to 2 734,67 GBP (13 786,57 PLN⁶), 97,67 GBP (492,39 PLN) dziennie. Koszt ADT wyznaczony został na podstawie gosereliny, 235,00 GBP (1 184,73 PLN), 2,80 GBP (14,12 PLN) dziennie. Oprócz kosztów leków, dodatkowo uwzględniono koszty związane, m. in.: z kolejnymi liniami leczenia, podaniem leków, monitorowaniem, oceną skuteczności leczenia, zdarzeniami niepożądanymi, leczeniem wspomagającym oraz opieką paliatywną. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów wyniósł 28 853 GBP (145 459,51 PLN) za 1 jednostkę QALY w przypadku analizy podstawowej. Natomiast na podstawie wariantu oszacowanego przez analityków ERG, w którym dla obu ramion przyjęto: taką samą częstość monitorowania chorych, wyższy koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych, jakość życia ze stanu nmHRPC dla stanu PD1 oraz zredukowany czas przebywania chorego w stanie PD1 w ramieniu enzalutamidu, ICUR wyniósł 56 168 GBP (283 165,36 PLN) za 1 jednostkę QALY. Stosowanie enzalutamidu w porównaniu z leczeniem za pomocą ADT w zależności od przyjętego wariantu, tj. w sytuacji nieuwzględnienia założeń analityków ERG oraz z ich uwzględnieniem należy uznać odpowiednio za kosztowo efektywną oraz nieefektywną pod względem kosztów strategię leczenia chorych na nmHRPC.

⁶ Biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 17.12.2019 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 BGP = 5,0414 PLN

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

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

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 33.

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

■	■	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

Data ostatniego wyszukiwania: 26.11.2020

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

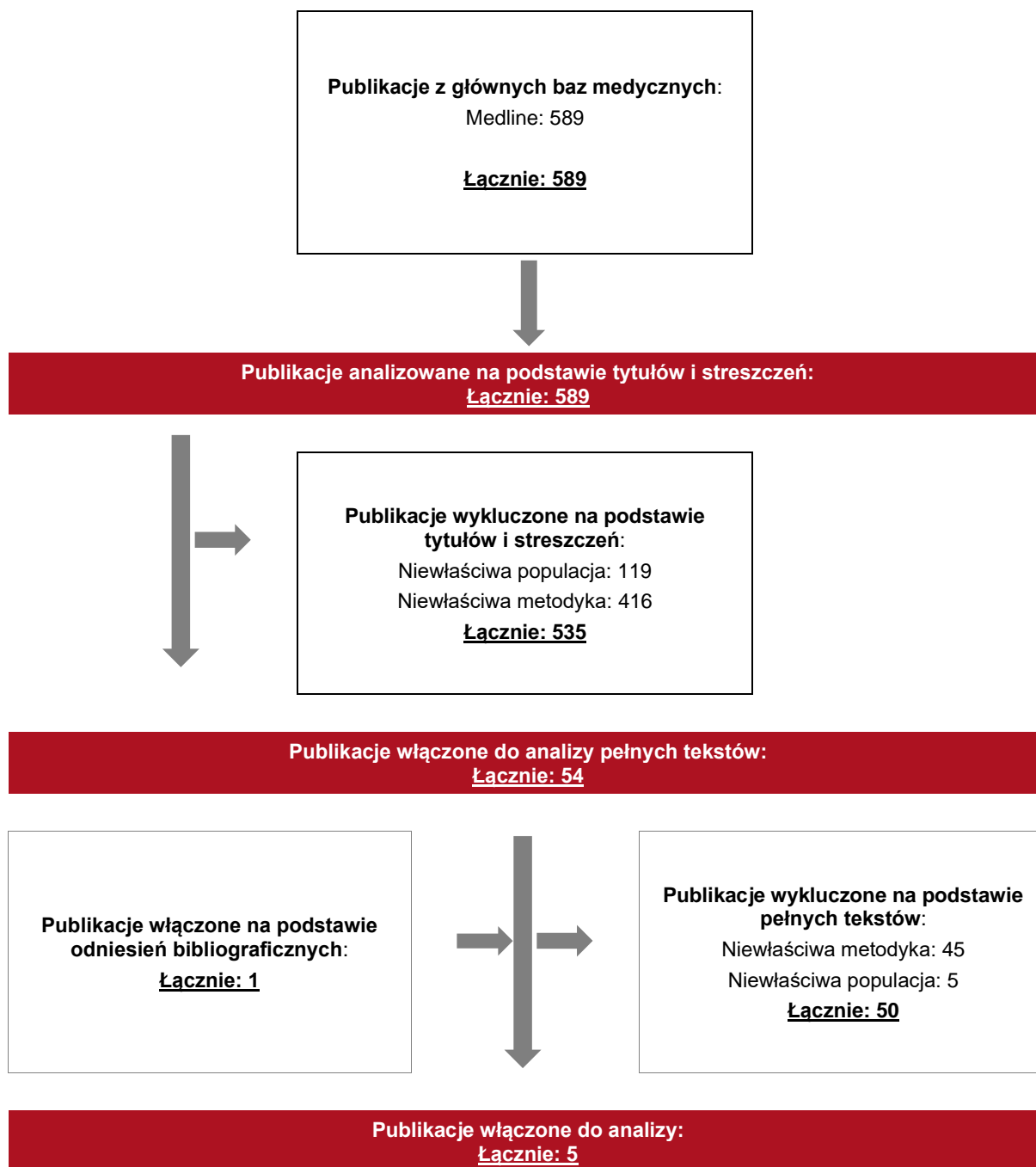
17.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 7.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 549 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów włączono 54 publikacji do analizy pełnych tekstów. Po przeprowadzeniu selekcji na podstawie pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji do oceny jakości życia w rozpatrywanej populacji, w tym 1 na podstawie odniesień bibliograficznych. [REDACTED]

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Sandblom 2004*, *Wolff 2012*, *Färkkilä 2013*, *Lloyd 2015*, *Murasawa 2019*.

W powyższych publikacjach przedstawiono dane na podstawie których możliwe jest racjonalne przyporządkowanie jakości życia stanom modelu (nmHRPC, PD1, PD2, PD3) *Wolff 2012*, *Lloyd 2015*, *Murasawa 2019*.

W 2 publikacjach przedstawiono dane pozwalające na określenie jakości życia w **Stanie End of life**: *Sandblom 2004*, *Färkkilä 2013*.

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

Tabela 34.

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

Publikacja / badanie	Metoda pomiaru jakości życia	Przedmiot badania	Odpowiadający stan w modelu	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
<i>Murasawa 2019</i>	EQ-5D	Chorzy ze zlokalizowanym rakiem gruczołu krokowego	nmHRPC	0,87	SD = 0,15	275
		Chorzy na raka gruczołu krokowego, u których nastąpiła miejscowa progresja	PD1	0,86	SD = 0,15	40
		Chorzy na przerzutowego raka gruczołu krokowego	PD2	0,85	SD = 0,18	27
		Chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	PD3	0,84	SD = 0,17	38
<i>Wolff 2012</i>	EQ-5D	Chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed chemioterapią	PD1	0,81	SD = 0,27	101
		Chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w trakcie chemioterapii	PD2	0,64	SD = 0,31	
		Chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po chemioterapii	PD3	0,66	SD = 0,30	
<i>Färkkilä 2013</i>	EQ-5D	Chorzy na raka gruczołu krokowego w końcowym stadium choroby	End of life	0,551	SD = 0,315	28
<i>Sandblom 2004</i>	EQ-5D	Chorzy na raka gruczołu krokowego - stan 0-4 miesięcy przed śmiercią	End of life	0,45	[95% CI 0,33 – 0,58]	b/d

Publikacja / badanie	Metoda pomiaru jakości życia	Przedmiot badania	Odpowiadający stan w modelu	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
Lloyd 2015	EQ-5D	Chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, u których występują bądź nie łagodne objawy choroby	nmHRPC	0,830	SD = 0,126	50
		Chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed chemoterapią	PD1	0,625	SD = 0,173	50
		Chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w trakcie chemoterapii	PD2	0,692	SD = 0,219	17
		Chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po chemoterapii	PD3	0,700	SD = 0,183	46

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

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

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC, ang. *nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer*) wysokiego ryzyka;
- ⊗ **interwencja:** enzalutamid;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 35.

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

Tabela 2.

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

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

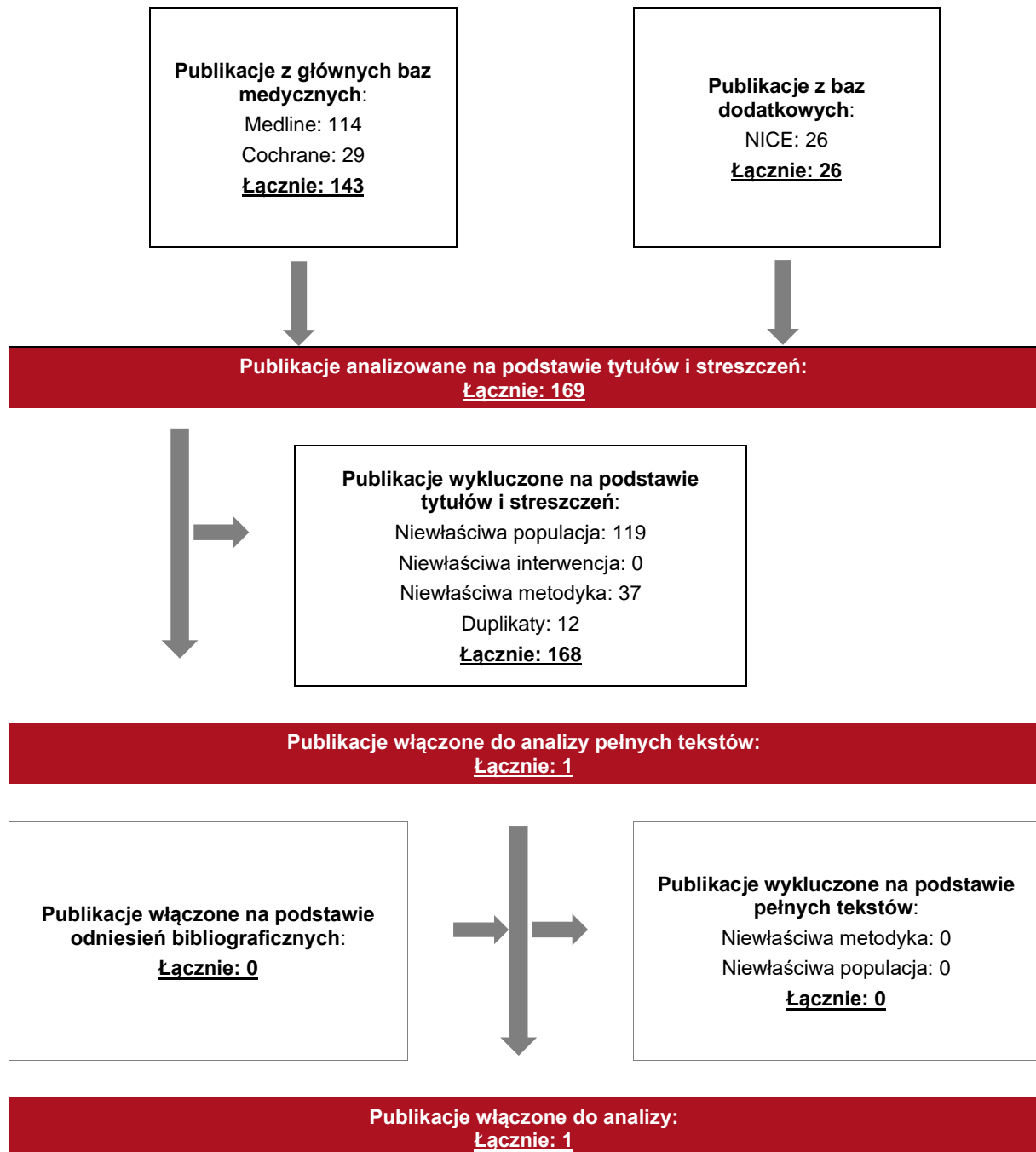
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

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

Rysunek 8.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 169 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 114 publikacje;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 29 publikacje;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 26 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono jedną publikację prezentującą wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inną analizę ekonomiczną [NICE 2019], w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania enzalutamidu w porównaniu z deprivacją androgenową w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego bez przerzutów.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanej powyżej analizy ekonomicznej przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

17.3. Uzasadnienie kwalifikacji technologii wnioskowanej do obecnie istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że lek Xtandi™ można zakwalifikować do obecnie istniejącej grupy limitowej 1168.0, *Enzalutamid*. Lek ten spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji*, tj.: wystąpienie tej samej nazwy międzynarodowej.

Objęcie refundacją enzalutamidu powinno zatem nastąpić w drodze włączenia do istniejącej grupy limitowej 1168.0, ze względu na taką samą nazwę międzynarodową, gdyż będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji*.

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

Tabela 36.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11- 12.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	TAK, rozdział 10.1
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. I 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	■
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Użyteczności w analizie podstawowej i analizie wrażliwości	22
Tabela 2. [REDACTED]	28
Tabela 3. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	31
Tabela 4. [REDACTED].....	33
Tabela 5. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	33
Tabela 6. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)	34
Tabela 7. Charakterystyka kosztowa leku Zytiga (PLN).....	35
Tabela 8. Koszt docetakselu uwzględniony w analizie (PLN).....	36
Tabela 9. Odsetek chorych stosujących poszczególne leki, bądź świadczenia w ramach leczenia wspomagającego	36
Tabela 10. Dawkowanie leków w ramach terapii BSC, uwzględnione w analizie	38
Tabela 11. Koszt leków stosowanych w ramach terapii BSC, brany pod uwagę w analizie (PLN).....	38
Tabela 12. Miesięczne koszty leczenia wspomagającego w zależności od etapu terapii chorego, uwzględnione w analizie	39
Tabela 13. Miesięczne koszty monitorowania chorych związane ze stanem choroby, uwzględnione w analizie podstawowej	43
Tabela 14. Miesięczne koszty monitorowania chorych związane ze stanem choroby, uwzględnione w analizie wrażliwości.....	43
Tabela 15. Średni koszt radioterapii kości	45
Tabela 16. Średni koszt operacji kości	45





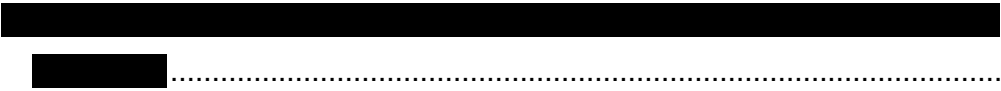




Tabela 17. Średni koszt leczenia ZURK	46
Tabela 18. Średnie koszty działań niepożądanych i SRE uwzględnione w poszczególnych stanach.....	47
Tabela 19. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	48
Tabela 20. Scenariusze analizy wrażliwości	51
Tabela 21. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	52
Tabela 22. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku	53
Tabela 23. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem.....	55
Tabela 24. 	57
Tabela 25. 	59
Tabela 26. 	62
Tabela 27. 	65
Tabela 28. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	68
Tabela 29. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	70

Tabela 30. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	73
Tabela 31. Wyniki analizy z publikacji <i>NICE 2019</i>	75
Tabela 32. Ścieżki leczenia wykorzystane w badaniu NICE 2019	78
Tabela 33. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	80
Tabela 34. Stany chorych i wartości przypisanej im jakości życia, określone na podstawie odnalezionych publikacji	83
Tabela 35. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień dla poszczególnych zapytań – użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	85
Tabela 36. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	89

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	20
Rysunek 2. 	25
Rysunek 3. 	26
Rysunek 4. 	27
Rysunek 5. 	71
Rysunek 6. 	71
Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	81
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	87

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	[Redacted] Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów – Analiza kliniczna, MAHTA 2020
Analiza problemu decyzyjnego	[Redacted] Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów – Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2020
Armstrong 2009	Armstrong N., Vale L., Deverill M. i in., <i>Surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: cost effectiveness study</i> , The British Medical Journal, 2009; 338:b1288.
Badanie AFFIRM	<i>Safety and Efficacy Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Been Previously Treated With Docetaxel-based Chemotherapy (AFFIRM)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00974311 (dostęp: 15.07.2019 r.)
Badanie COU-AA-302	<i>Abiraterone Acetate in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (COU-AA-302)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00887198 (dostęp: 15.07.2019 r.)
Badanie PREVAIL	<i>A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer (PREVAIL)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212991 (dostęp: 15.07.2019 r.)
Badanie PROSPER	<i>Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROSPER)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02003924 (dostęp: 15.07.2019 r.)
Badanie TAX 327	<i>The Role of Androgen Deprivation Treatment (ADT) in Docetaxel-Prednisolone Chemotherapy for Castrate-Resistant Prostatic Cancer (TAX 327)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01487902 (dostęp: 15.07.2019 r.)
Beusterien 2010	Beusterien K.M., Davies J., Leach M. i in., <i>Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study</i> , Health and Quality of Life Outcomes, 2010; 18;8:50.
Botteman 2010	Botteman M.F., Meijboom M., Foley I. i in., <i>Cost-effectiveness of zoledronic acid in the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases secondary to advanced renal cell carcinoma: application to France, Germany, and the United Kingdom</i> , The European Journal of Health Economics, 2010; 12(6):575-88
ChPL Aranesp™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesp™
ChPL Atossa™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Atossa™
ChPL Binocrit™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Binocrit™
ChPL Diphereline SR™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diphereline SR™
ChPL Leuprostin™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Leuprostin™
ChPL NeoRecormon™	Charakterystyka Produktu Leczniczego NeoRecormon™
ChPL Ranigast™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ranigast™
ChPL Reseligo™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Reseligo™
ChPL Xtandi™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi™

Publikacja/Źródło danych	Referencje
ChPL Zomikos™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zomikos™
ChPL Zytiga™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga™
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-marzec 2019 r.)
Dawkowanie WHO degareliks	World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L02BX02 (dostęp 24.04.2020)
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Doyle 2008	Doyle S., Lloyd A., Walker M., <i>Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer</i> , Lung Cancer, 2008; 62(3):374-80.
Drewniak 2013	Drewniak T., <i>Enzalutamid wydłuża przeżycie u chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację po uprzedniej chemioterapii</i> , Przegląd Urologiczny 2013, 2 (78): 56-57 http://www.przeglado-urologiczny.pl/artukul.php?241
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
EMA AR 2019	European Medicines Agency, <i>Assessment report. Xtandi, EMA/41918/2019</i> , 1-90
Färkkilä 2013	Färkkilä N., Torvinen S., Roine R.P. i in., <i>Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease</i> , Quality of Life Research, 2013; 23(4):1387–1394
Gajewski 2018	Gajewski P., Szczeklik A., <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Heidenreich 2011	Heidenreich A., Bolla M., Joniau S. i in., <i>Guidelines on Prostate Cancer</i> , 2011, 1-184
Informator o umowach NFZ	Informator o umowach NFZ https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/ (dostęp: 27.02.2020)
Liss 2016	Liss M., Schenk J. M., Faino A. V. i in., <i>A Diagnosis of Prostate Cancer and Pursuit of Active Surveillance Is Not Followed by Weight Loss: Potential for a Teachable Moment</i> , Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 2016; 19(4): 390–394.
Lloyd 2006	Lloyd A., Nafees B., Narewska J. i in., <i>Health state utilities for metastatic breast cancer</i> , British Journal of Cancer, 2006; 95(6): 683–690
Lloyd 2015	Lloyd AJ, Kerr C., Penton J. i in., <i>Health-Related Quality of Life and Health Utilities in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Survey Capturing Experiences from a Diverse Sample of UK Patients</i> , Value in health, 2015; 18(8):1152-7
Milecki 2011	Milecki P., <i>Przerzuty do kości: możliwości radioterapii</i> , Onkologia w Praktyce Klinicznej, 2011; 7, 5: 264–268
Murasawa 2019	Murasawa H., Sugiyama T., Matsuoka Y. i in., <i>Health utility and health-related quality of life of Japanese prostate cancer patients according to progression status measured using EQ-5D-5L and FACT-P</i> , Quality of Life Research, 2019
Nafees 2008	Nafees B., Stafford M., Gavriel S., <i>Health state utilities for non small cell lung cancer</i> , Health and Quality of Life Outcomes, 2008; 6: 84

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Nelson 2008	Nelson J.B., Love W., Chin J.L. i in., <i>Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer</i> , <i>Cancer</i> , 2008; 113(9):2478-87
NICE 2013	NICE, <i>Enzalutamide (XTANDI) for the treatment of adult men with metastatic castrate-resistant prostate cancer whose disease has progressed on or after docetaxel therapy</i> , Single Technology Assessment, 2013
NICE 2014	NICE, <i>Prostate Cancer: diagnosis and treatment</i> , Clinical guideline, 2014
NICE 2019	NICE technology appraisals [TA580], <i>Enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/ta580 , 2019
NICE Cabazitaxel MS	NICE, <i>Cabazitaxel for the second line treatment of hormone refractory metastatic prostate cancer</i> , Single Technology Appraisal, Evaluation Report, 2012
NICE Docetaxel	NICE technology appraisals [TA101], <i>Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer</i> , http://www.nice.org.uk/guidance/ta101 , 2006
NICE Enzalutamide for metastatic cancer	NICE, <i>Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen</i> , 2014
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Program lekowy leczenia raka gruczołu krokowego	Program lekowy „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” (ICD-10 C61) regulowany załącznikiem B.56 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia
Prostate Cancer UK	Prostate Cancer UK, <i>What is radiotherapy for advanced prostate cancer?</i> https://prostatecanceruk.org/prostate-information/treatments/radiotherapy-for-advanced-prostate-cancer (dostęp 10.04.2019)
Raport DGL	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2020 r. opublikowany w dniu 1 grudnia 2020 r.
Robertson 2014	Robertson C., Cummins E., Fielding S. i in., <i>Enzalutamide for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer not previously treated with chemotherapy: a single technology appraisal</i> , Aberdeen HTA Group, 2014
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Saad 2010	Saad F., Hotte, S.J., <i>Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer</i> , <i>Can Urol Assoc J</i> 2010, 4 (6): 380-384

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Sandblom 2004	Sandblom G., Carlsson P., Sennfält K. i in., <i>A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer</i> , British journal of cancer, 2004; 90(6):1163-8
Smith 2005	Smith M.R., Kabbinavar F., Saad F. i in., <i>Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer</i> , Journal of Clinical Oncology, 2005; 23(13):2918-25
Smith 2012	Smith M.R., Saad F., Coleman R. i in., <i>Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial</i> , Lancet, 2012; 379(9810):39-46
Sprawozdanie NFZ	Uchwała Nr 11/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r.
Swinburn 2010	Swinburn P., Lloyd A., Nathan P. i in. <i>Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma</i> , Current Medical Research and Opinion, 2010; 26(5):1091-6
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wolff 2012	Wolff J.M., Donatz V., Klier J. i in., <i>Quality of life among german patients with metastatic castration-resistant prostate cancer</i> , Value In Health 15, 2012; A431
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia wraz z późniejszą aktualizacją z dnia 6 listopada 2020
Zarządzenie leczenie szpitalne (a)	Zarządzenie Nr 23/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie leczenie szpitalne (b)	Zarządzenie Nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 października 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków

Publikacja/Źródło danych	Referencje
	zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyspospecjalistyczne
Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 16/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Zarządzenie rehabilitacja lecznicza	Zarządzenie Nr 85/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie zmiany zarządzenia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń – leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką
Zlecenie nr 116/2018 AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, 2018