



IGNORANTIA NOCET

Xtandi™ (enzalutamid)
w leczeniu raka gruczołu krokowego
opornego na kastrację (ICD-10: C61)
u chorych po leczeniu octanem abirateronu,
u których nie wystąpiła oporność krzyżowa

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.0

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, 01.12.2020 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

Autorzy	Wykonywane zadania
[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"> ⊗ 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 Prusko 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	6
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	12
2. Strategia analityczna.....	13
3. Perspektywa	13
4. Horyzont czasowy	14
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	15
5.1. Skuteczność kliniczna	15
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	19
6. Technika analityczna.....	21
7. Modelowanie.....	23
7.1. Struktura modelu.....	23
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	25
7.3. Jakość życia w modelu Markowa	27
7.4. Horyzont czasowy w modelu	29
7.5. Dyskontowanie.....	30
8. Analiza kosztów.....	31
8.1. Koszt podania	32
8.2. Koszty leków	32
8.2.1. Dawkowanie leków.....	32

8.2.2. Ceny leków	33
8.2.3. Zestawienie kosztów leków	37
8.2.4. Koszt podania i monitorowania.....	38
8.3. Zdarzenia niepożądane.....	40
9. Założenia i dane wejściowe	40
10. Wyniki analizy.....	44
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	44
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	45
10.1. Analiza CUR	48
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	50
11.1. Analiza wartości skrajnych	50
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	57
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	58
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	58
13. Walidacja modelu	60
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	60
13.2. Walidacja konwergencji.....	62
13.3. Walidacja zewnętrzna	62
14. Ograniczenia i założenia	63
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	63
16. Dyskusja	64

17. Załączniki	65
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	65
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	65
17.1.2. Strategia wyszukiwania	66
17.1.3. Selekcja badań.....	66
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	68
17.1.5. Metodyka i wyniki włączonych badań do oceny jakości życia chorych.....	68
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	70
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	70
17.2.2. Strategia wyszukiwania	70
17.2.3. Selekcja badań.....	71
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	73
17.3. Uzasadnienie kwalifikacji technologii wnioskowanej do obecnie istniejącej grupy limitowej	74
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	74
18. Spis tabel	77
19. Spis rysunków	80
20. Bibliografia.....	81

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABI	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> - Zaślepiąca 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> – dobową dawkę 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

Skrót	Rozwinięcie
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
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
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
mCRPC	ang. <i>metastatic castration resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
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

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce enzalutamidu (Xtandi™) w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa.

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 BSC (najlepsze leczenie wspomagające) nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Leczenie to pozwala jedynie na uzyskanie krótkotrwałego czasu przeżycia. Stosowanie enzalutamidu ma na celu wydłużenie czasu wolnego od 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. BSC.

Do oceny opłacalności stosowania enzalutamidu względem BSC 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*.

W celu wyznaczenia kosztów inkrementalnych i współczynników kosztów-efektywności (CUR) wykorzystano wykonany *de novo* model ekonomiczny 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 podzielonego przeżycia. W modelu 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, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia wspomagającego, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. [REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) [REDACTED]

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

WYNIKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

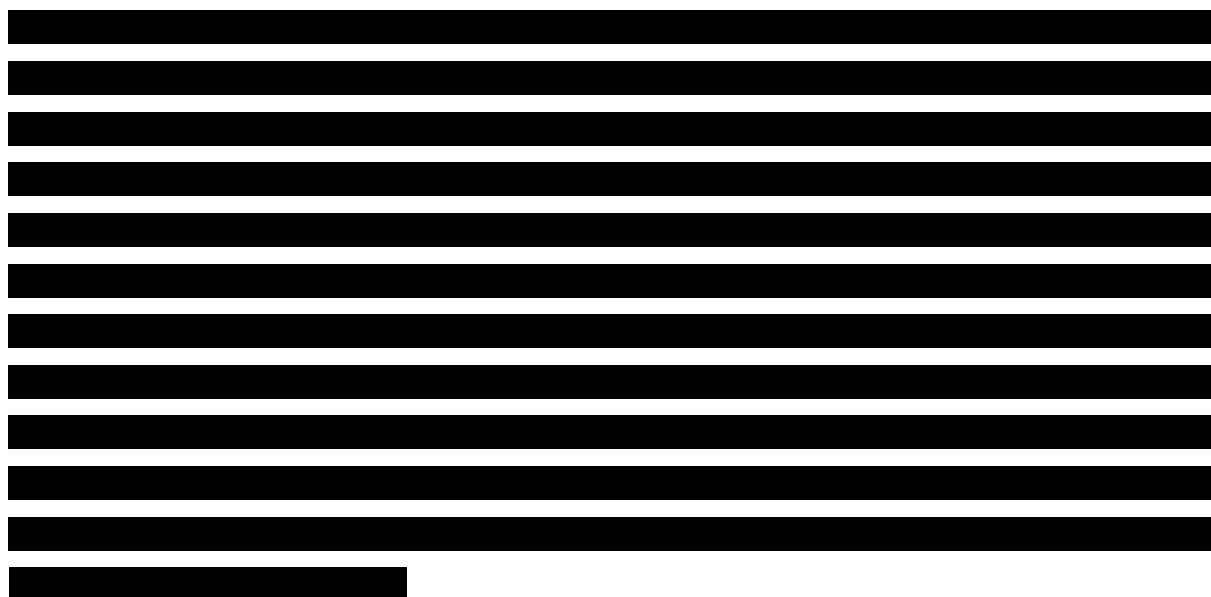
Zastosowanie enzalutamidu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych. W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że [REDACTED]

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

Finansowanie enzalutamidu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa 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 z przerzutami wcześniej leczonych zarówno octanem abirateronu, jak i docetakselem (w dowolnej kolejności), u których nie wystąpiła oporność krzyżowa.



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

Populacja:

- ⊗ dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa.

Interwencja:

- ⊗ enzalutamid (ENZ).

Komparator:

- ⊗ najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Wyniki:

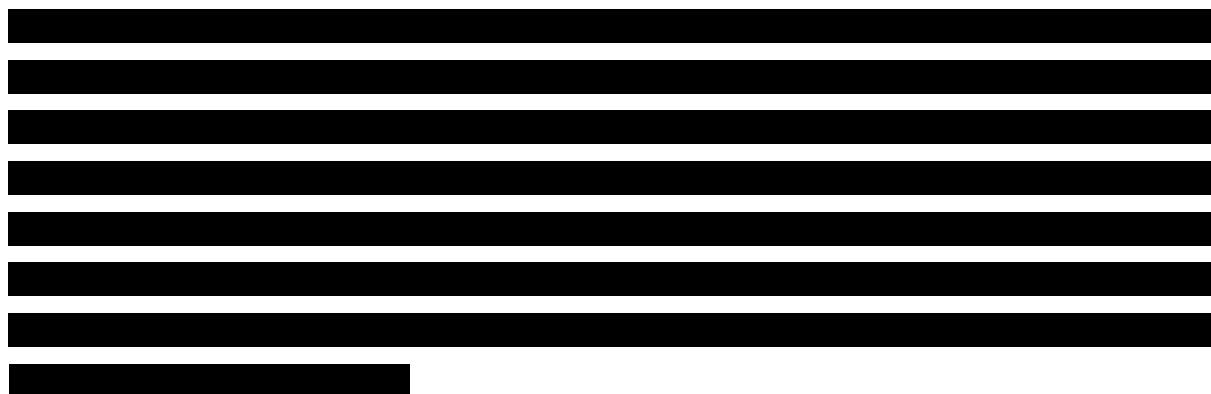
- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
 - ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
-

- ⊗ 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 po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*, przedstawiono tam również wyniki badań, odnalezionych w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym.

2. Strategia analityczna



Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model ekonomiczny 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.



5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań do *Analizy Klinicznej*.

Tabela 1.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	Liczebność populacji
Badania dla sekwencji: DOC → ABI → ENZ			
Badania eksperymentalne			
<i>de Bono 2018</i>	Badanie jednoramienne, prospektywne, otwarte, kohortowe, wieloośrodkowe, fazy IV	Mediana czasu obserwacji wyniosła 14 miesięcy (data odcięcia danych: 8 maja 2016 r.). Gromadzono dane dotyczące chorych leczonych ENZ w okresie od maja 2014 r. do maja 2015 r.	N=69
Badania obserwacyjne retrospektywne			
<i>Davies 2016</i>	Badanie jednoramienne, retrospektywne, obserwacyjne	Mediana czasu obserwacji wyniosła 11,6 miesiąca (zakres 7,2; 33,1), b/d odnośnie czasu trwania leczenia ENZ	N=34
<i>Badrising 2016</i>	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe	Mediana okresu obserwacji wyniosła 15,0 tygodni (95% CI 11,7; 15,7), PFS i OS były obserwowane do maja 2014 r., brak mediany czasu trwania leczenia ENZ	N=102
<i>Azad 2015</i>	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe	b/d – w publikacji podano jedynie informację, że, okres obserwacji był stosunkowo krótki oraz że mediana czasu trwania leczenia ENZ wyniosła 4,1 miesiąca.	N=68
<i>Brasso 2015</i>	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe	b/d – w publikacji podano jedynie informacje, że mediana czasu trwania leczenia wyniosła 3,2 miesiąca	Grupa badana: N=137
<i>Caffo 2015</i>	Badanie retrospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe, kohortowe	Mediana czasu obserwacji wyniosła 6 miesięcy (IQR 4; 11 miesiąca), dane zbierano od stycznia 2012 r. do grudnia 2013 r., b/d odnośnie czasu trwania leczenia ENZ	N=49
<i>Zhang 2015</i>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, jednoośrodkowe	Mediana okresu obserwacji wyniosła 7,7 miesiąca w grupie C, natomiast mediana czasu leczenia ENZ wyniosła 3 miesiące (zakres 1,1; 9,5). Dane gromadzono do 12 sierpnia 2013 r.	N=19
<i>Badrising 2014</i>	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe	Mediana okresu obserwacji wyniosła 16,3 tyg. (IQR 13,7; 21,1), natomiast czas trwania leczenia ENZ wynosił 14,9 tyg. (IQR 11,1; 20,0). Dane dotyczące chorych	N=61

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	Liczebność populacji
		leczonych ENZ gromadzono w okresie od czerwca 2012 r. do marca 2013 r.	
<i>Schmid 2014</i>	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe	Mediana okresu obserwacji wyniosła 5,0 miesiące (zakres 0,1; 9,5), mediana czasu trwania leczenia ENZ wyniosła 2,8 miesiąca (zakres 0,1; 9,5). Dane dotyczące chorych leczonych ENZ gromadzono w okresie od sierpnia 2012 r. do lutego 2013 r.	Grupa badana: N=35
<i>Thomsen 2014</i>	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe	b/d, w badaniu podano jedynie informację, że okres obserwacji wyniósł co najmniej 3 miesiące. Okres obserwacji zakończył się 16 lipca 2013 r. Mediana czasu leczenia ENZ wyniosła 4 miesiące (zakres 1; 8,5)	N=24
Badania dla komparatora: DOC → ABI			
Badania eksperymentalne			
<i>Clarke 2018</i>	Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe, faza II	Mediana czasu obserwacji wyniosła 15,9 miesiąca (IQR 8,1; 25,5) w grupie OLA + ABI oraz 24,5 miesiąca (IQR 8,1; 27,6) w grupie PLC + ABI. Data odcięcia danych: 22 września 2017 r.	N=71
<i>Satoh 2014</i>	Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, faza II	b/d – w publikacji podano jedynie informację, że w momencie odcięcia danych mediana liczby cykli leczenia ABI wynosiła 9,0 (zakres: 1; 13). Mediana czasu trwania leczenia ABI wyniosła 8,3 miesiące (zakres: 0,2; 12,0). Dane gromadzono od 4 czerwca 2012 do 28 czerwca 2013.	N=43
<i>COU AA-301 (de Bono 2011, Fizazi 2012)</i>	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe	mediana czasu obserwacji wyniosła 12 miesięcy (zakres: 1; 33); mediana czasu trwania leczenia ABI wyniosła 7 miesięcy (zakres: 1;33)	N=265
Badania obserwacyjne retrospektywne			
<i>Lin 2019</i>	Badanie jednoramienne, retrospektywne, kohortowe, jednoośrodkowe	mediana okresu obserwacji wynosiła 17 (zakres: 6; 50) miesięcy. Chorzy byli leczeni ABI w okresie między lipcem 2013r. a lutym 2017 r.; b/d na temat mediany czasu leczenia ABI	N=43
<i>Caffo 2015a</i>	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe	mediana czasu obserwacji wyniosła 12 miesięcy (zakres: 1; 33), mediana czasu trwania leczenia ABI wyniosła 7 miesięcy (zakres: 1;33)	Grupa badana: N=265
<i>Gunduz 2015</i>	Badanie retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe	mediana okresu obserwacji wynosiła 40 miesięcy, b/d na temat czasu trwania leczenia. Dane gromadzono w okresie od grudnia 2011 r. do lipca 2013 r	N=56
<i>de Giorgi 2014,</i>	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne, obserwacyjne	mediana czasu obserwacji wynosiła 22 mies., b/d odnośnie czasu trwania leczenia ABI. Dane gromadzono w okresie od października 2011 r. do sierpnia 2012 r.	N=43

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	Liczebność populacji
<i>Houts 2014</i>	Badanie retrospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe	b/d	N=71
<i>Peer 2014.</i>	Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, międzynarodowe, wieloośrodkowe	b/d	N=26

*W badaniach oznaczonych kolorem zielonym odnaleziono krzywe KM dla OS i PFS

W ramach Analizy klinicznej przedstawiono zestawienie danych dotyczących przeżycia chorych z poszczególnych badań. W ramieniu ENZ mediany OS, natomiast w ramieniu BSC ze względu na fakt, że nie odnaleziono badań dla BSC stosowanego w populacji uprzednio leczonej abirateronem i docetakselem (w dowolnej kolejności) przedstawiono wynik PPS (jako różnica median OS i PFS dla sekwencji DOC-ABI).

Tabela 2.
Czas przeżycia całkowitego (OS) dla interwencji badanej

Badanie	Punkt końcowy	Mediana [mies.]
DOC → ABI → ENZ		
<i>de Bono 2018</i>	OS	18
<i>Davies 2016</i>		10,4
<i>Badrising 2016a</i>		10,1
<i>Azad 2015</i>		10,6
<i>Brasso 2015</i>		8,3
<i>Caffo 2015</i>		8
<i>Zhang 2015</i>		9,6
<i>Schmid 2014</i>		7,5
<i>Thomsen 2014</i>		4,8

*PPS = OS_{ABI} – PFS_{ABI} = OS_{BSC}

Tabela 3.
Czas przeżycia po progresji (PPS) dla interwencji kontrolnej

Badanie	Punkt końcowy	Różnica median [mies.]
DOC → ABI → BSC		
<i>Lin 2019</i>	PPS*	10,3
<i>Clarke 2018</i>		12,7

Rysunek 1.



5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania eksperymentalnego *de Bono 2018*, wykazała następującą częstość występowania zdarzeń:

- TEAE prowadzące do zgonu: 8,9% (tylko 1 zgon określono jako prawdopodobnie związany z leczeniem);
- ciężkie działania niepożądane: 3,7%;
- działania niepożądane: 59,3% (**u 8,4% chorych stwierdzono działanie niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia**);
- działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: 10,3%;
- ciężkie zdarzenia niepożądane: 37,9%;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: 7,9%;
- TEAE: 93% (u 43,5% chorych odnotowano TEAE o stopniu nasilenia ≥ 3).

Wśród działań niepożądanych wyróżniono zmęczenie (u 26,6% chorych), spadek apetytu (u 12,6% chorych), astenię (u 8,9% chorych) oraz zaparcia (u 5,6% chorych).

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie 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 *Wytycznymi 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).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorami refundowanymi w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatorów.

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 progu 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 progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **155 514 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ENZ vs BSC w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano wykonany *de novo* model podzielonego przeżycia. 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).

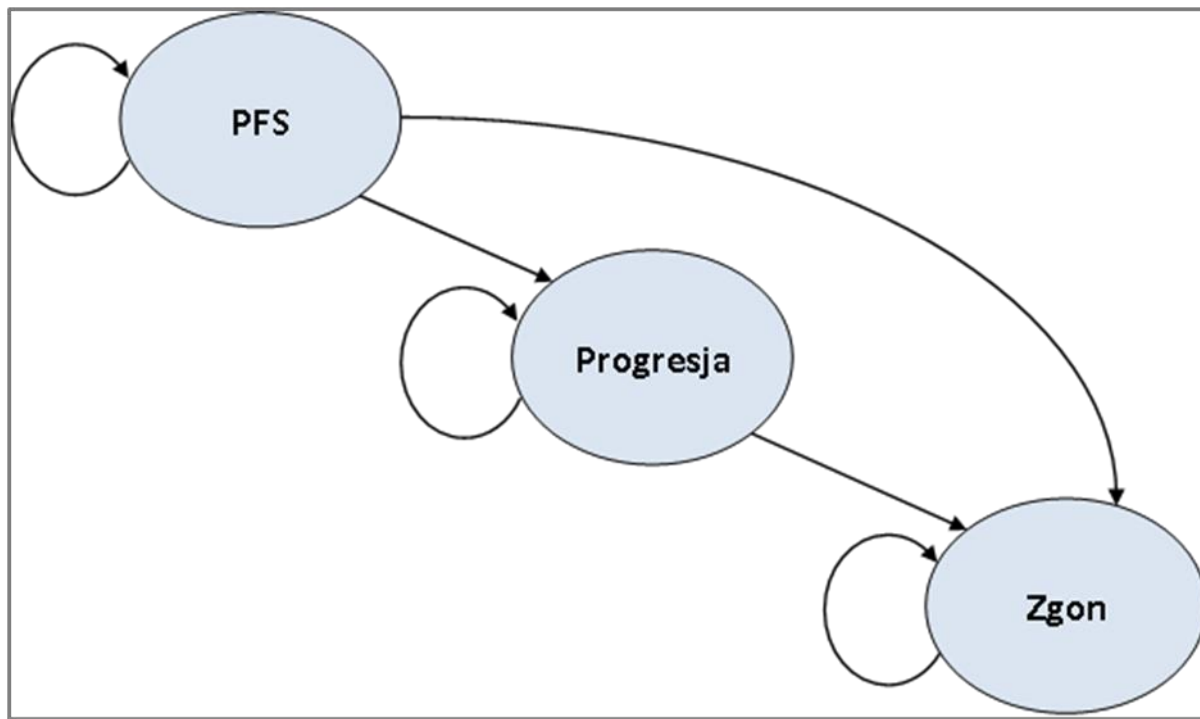
W modelu uwzględniono trzy stany:

1. brak progresji choroby (PFS),
2. progresja choroby (PD),
3. zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach miesięcznych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania leków w analizowanych schematach leczenia) XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi 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.

Rysunek 2.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym w ramieniu ENZ, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan PFS. W stanie PFS 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.

Stanem początkowym w ramieniu BSC jest stan progresji, należy mieć na uwadze, że chorzy w ramieniu BSC wyczerpali wszystkie dostępne ścieżki aktywnego leczenia oraz doświadczyli progresji podczas leczenia abirateronem.


Do stanu PD, pacjent może trafić ze stanu PFS. Model bazuje na założeniu, że progresja choroby jest nieodwracalna. Chorzy po progresji choroby ze stanu PFS do stanu PD nie mogą powrócić do stanu PFS. W tym stanie choroba może zostać spowolniona, jednak nie cofnięta do poprzedniego stanu.


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.


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 ENZ bazują na danych PFS, OS oraz średniej długości leczenia. W modelu użyto różnego prawdopodobieństwa zgonu dla stanu PFS oraz PD. Prawdopodobieństwo pozostania chorego (otrzymującego leczenie za pomocą ENZ) w stanie PFS bazuje na wynikach badania *de Bono 2018*. Prawdopodobieństwo przejścia chorego ze stanu PFS do stanu ZGON równe jest jedności pomniejszonej o prawdopodobieństwo pozostania chorego w tym stanie oraz przejścia chorego ze stanu PFS do stanu PD. Prawdopodobieństwo przejścia chorego ze stanu PD do stanu ZGON równe jest jedności pomniejszonej o prawdopodobieństwo pozostania chorego w tym stanie. 





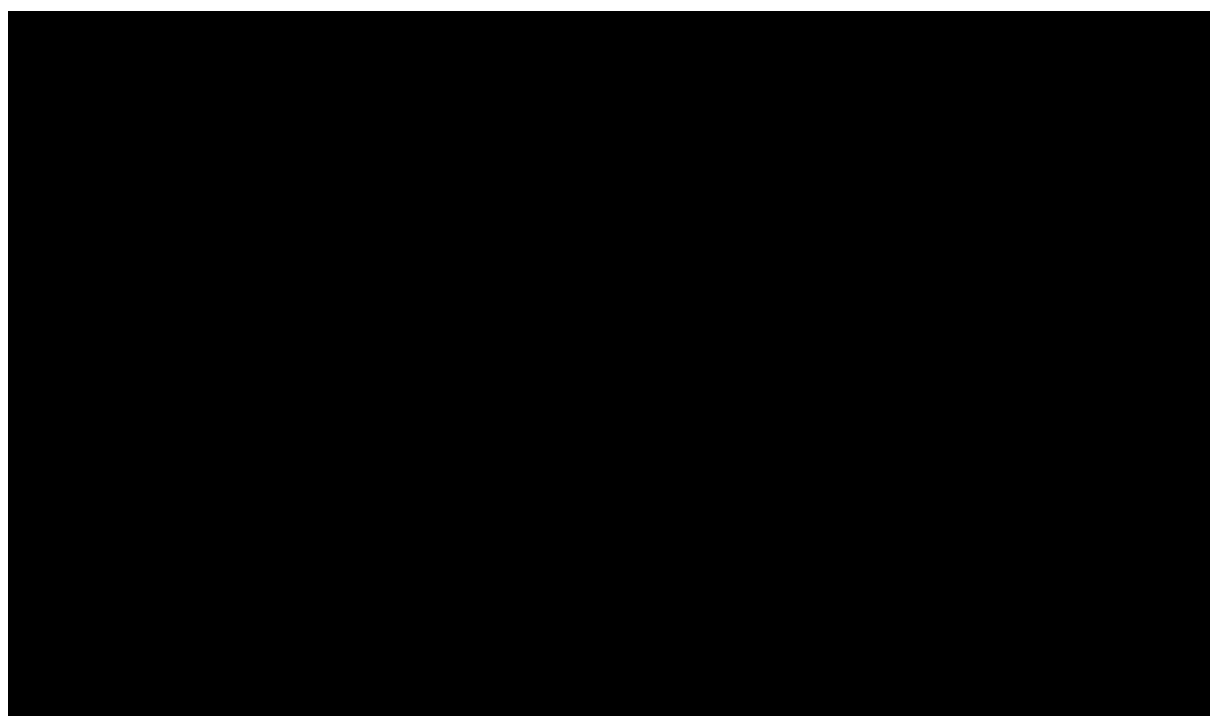


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



W ramieniu BSC, prawdopodobieństwo pozostania chorego w stanie PD bazuje na wynikach badania *COU-AA-301*. Prawdopodobieństwo przejścia chorego ze stanu PD do stanu ZGON równe jest jedności pomniejszonej o prawdopodobieństwo pozostania chorego w tym stanie. Sposób wyboru i oszacowania krzywej opisano w rozdziale 5.1.

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.

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w analizie podstawowej określono na podstawie badania *Torvinen 2014*. W tym badaniu przedstawiono wartości jakości życia chorych w podgrupach: chorzy przerzutowi oraz chorzy w stanie paliatywnym, zatem grupy, które charakterystyką są najbardziej zbliżone do chorych uwzględnianych w niniejszej analizie. Dodatkowym atutem tej publikacji był fakt, wykorzystania danych dla obu stanów modelu z jednego źródła. W analizie wrażliwości wykorzystano użyteczności prezentowane w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego: *Sandblom 2004 i Lloyd 2016*. W stanie PFS przetestowano wartość z publikacji *Lloyd 2016*, która odpowiadała chorym po chemioterapii, zaś w stanie PD przetestowano wartość z publikacji *Sandblom 2014* dla chorych w stanie progresji 4-8 miesięcy przed śmiercią. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych. Dane uwzględnione w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 4.
Użyteczności w analizie podstawowej i analizie wrażliwości

Stan	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
PFS	0,740	0,753
PD	0,590	0,510

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.

[Redacted content]

[Redacted content]

7.5. 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 BSC. 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 BSC, stanowiącą aktualną praktykę kliniczną w Polsce wykazała, że kosztami różniącymi, mającymi realny wpływ na wartości inkrementalne kosztów są:

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty podania leków;
- ⊗ koszty leczenia wspomagającego;
- ⊗ koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ 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, ChPL Xtandi, COU-AA-301, de Bono 2018.*


 Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie: *Sprawozdania NFZ* 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 leczenie szpitalne, Zarządzeniem świadczeń kontraktowanych odrębnie, Zarządzenie programy lekowe*].

8.1. Koszt podania

ENZALUTAMID

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, natomiast w ramieniu komparatora w ramach kosztu monitorowania.

8.2. Koszty leków

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 rakiem gruczołu krokowego enzalutamid podawany jest w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej 160 mg (cztery tabletki/kapsułki po 40 mg).

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

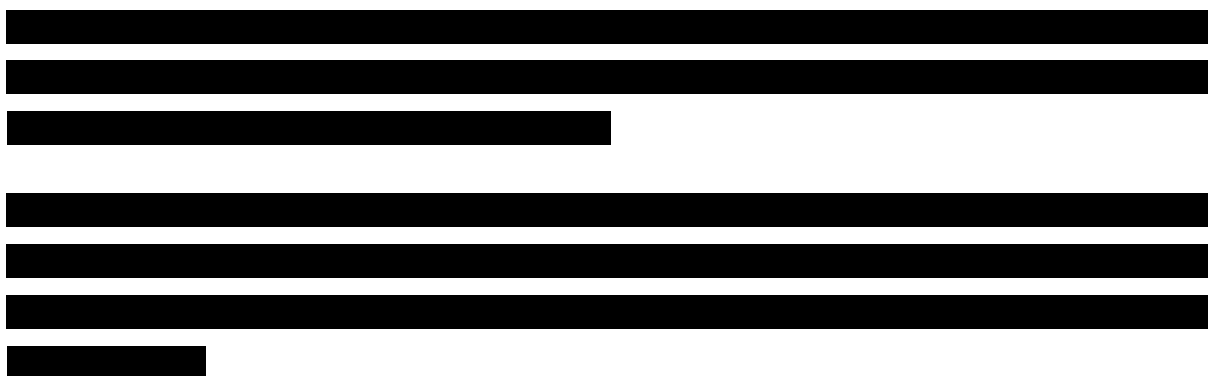
Tabela 5.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

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

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.



Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 6.
Ceny leku Xtandi™ uwzględnione w analizie

DEPRYWACJA ANDROGENOWA

Produkty, w których substancją aktywną są odpowiednio: goserelina, leuprorelina, triptorelina lub degarelikis 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 *Sprawozdania NFZ*. Szczegółowe informacje na temat oszacowania tych wartości zebrane zostały w modelu będącym nieodłączną częścią niniejszej analizy.

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 badaniu *de Bono 2018*

zaraportowano 56,5% chorych stosujących ADT przed rozpoczęciem badania i 43,5% chorych po badaniu. Zatem, w analizie podstawowej przyjęto, że 56,5% chorych w obu ramionach (BSC, ENZ) kontynuowało leczenie jedną z następujących substancji czynnych: goserelina, leuprorelina, triptorelina lub degareliks, zaś w analizie wrażliwości przyjęto odsetek 43,5%.

Dawkowanie leuproreliny, gosereliny oraz triptoreliny ustalono na podstawie ChPL poszczególnych leków, natomiast DDD degareliksu przyjęto na podstawie *Dawkowania WHO degareliks*.

Tabela 7.
Udziały rynkowe substancji składających się na terapię ADT

Substancja aktywna	Suma zrefundowanego DDD po substancji	Udziały
Goserelinum	3 229 230,00	34,60%
Leuprorelinum	2 975 224,00	31,88%
Triptorelinum	2 919 298,00	31,28%
Degarelixum	210 133,33	2,25%

NAJLEPSZE LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

W aktualnej praktyce klinicznej w ramach BSC stosuje się m.in. obserwację chorych. Pozostałe opcje terapeutyczne obejmują: radioterapię, izotopy radioaktywne, leki przeciwbólowe, kortykosteroidy i bisfosfoniany. Opis technologii lekowych wykonany na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych znajduje się w *Analizie problemu decyzyjnego*.

W analizie ekonomicznej przyjęto, że w ramach BSC dostępne są następujące technologie medyczne:

- ⊗ radioterapia;
- ⊗ terapia radioizotopami (stront, samaru);
- ⊗ leki przeciwbólowe;
- ⊗ steroidy (deksametazon);
- ⊗ bisfosfoniany (kwas zoledronowy);
- ⊗ obserwacja.

Ponadto u indywidualnych chorych dopuszcza się możliwość zastosowania aktywnych terapii tj. kabazytakselu czy ponownej chemioterapii docetakselem. Należy jednak zauważyć, że dowody o ich skuteczności w rozpatrywanej populacji chorych są ograniczone, w związku z

czym, leczenie takie ma charakter eksperymentu i nie może być uznane za praktykę kliniczną w Polsce. Nieuwzględnienie kosztów tych terapii w ramieniu komparatora jest konserwatywne.

TERAPIA IZOTOPOWA

W ramach BSC chorzy mogą zostać poddani terapii izotopowej, w której wykorzystuje się radioaktywne izotopy strontu lub samaru. Celem tej terapii jest walka z bólami kostnymi w przebiegu zmian przerzutowych do kości. W ramach kosztu leczenia izotopami uwzględniono świadczenia: koszt porady kwalifikacyjnej, koszt terapii strontem lub samarem (przyjęto średnią z obu świadczeń) oraz koszt porady kontrolnej zgodnie z *Zarządzeniem świadczeń kontraktowanych odrębnie*. Powtórne podanie samaru należy uzależnić od indywidualnej odpowiedzi chorego na wcześniejsze leczenie i od objawów klinicznych. Należy przestrzegać zachowania minimalnego odstępu 8 tygodni, natomiast w przypadku strontu w razie nawracającego bólu dopuszcza się podanie kolejnej porcji leku radiofarmaceutycznego w czasie nie krótszym niż 3 miesiące. Zatem przyjęto, że koszt terapii izotopowej będzie naliczany jednorazowo ze względu na konieczność odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami oraz ze względu na krótki okresem przeżycia chorych. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których wszyscy chorzy stosują izotop strontu albo tylko izotop samaru.

Tabela 8.
Jednorazowy koszt świadczeń związanych z terapią izotopową

Technologia medyczna	Koszt w perspektywie NFZ (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości - porada kwalifikacyjna	592,25	592,25
terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości - podanie izotopu strontu	2 959,19	2 959,19
terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości - podanie izotopu samaru	4 733,88	4 733,88
terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości - porada kontrolna	118,45	118,45

Tabela 9.
Jednorazowy koszt świadczeń związanych z terapią izotopową

Wariant	Koszt w perspektywie NFZ (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Analiza podstawowa	4 557,24	4 557,24
Analiza wrażliwości – wariant minimalny	3 669,89	3 669,89
Analiza wrażliwości – wariant maksymalny	5 444,58	5 444,58

KORTYKOSTEROIDY – Deksametazon

Dawki ustala się indywidualnie zależnie od ciężkości choroby i reakcji chorego na leczenie. Zgodnie z *ChPL Dexamethasone Krka*, dawkowanie w przypadku opieki paliatywni w chorobach nowotworowych wynosi: dawka początkowa 8–16 mg na dobę, w dłuższej terapii 4-12 mg na dobę. Zatem w niniejszej analizie przyjęto, że średnio chorzy stosują dawkę 8 mg dziennie.

Tabela 10.
Miesięczny koszt terapii korykosteroidami

Parametr	Koszt w perspektywie NFZ (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Koszt miesięcznej terapii	158,01	201,45
Koszt rocznej terapii	1896,12	2417,43

BISFOSFONIANY (KWAS ZOLEDRONOWY)

Zalecana dawka w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości wynosi 4 mg kwasu zoledronowego co 3 do 4 tygodni. W analizie uwzględniono, że kwas zoledronowy podawany jest co 4 tygodnie w dawce 4 mg.

Tabela 11.
Koszt terapii bisfosfonianami

Parametr	Koszt w perspektywie NFZ (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Koszt miesięcznej terapii	107,63	125,42
Koszt rocznej terapii	1 291,51	1 505,09

RADIOTERAPIA

W ramach BSC chorzy mogą stosować również **radioterapię**. Przyjęto, że zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne* może być ona wykonana w ramach świadczenia „Teleradioterapia paliatywna”.

Tabela 12.
Koszt radioterapii

Parametr	Koszt w perspektywie NFZ (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Koszt jednorazowy	2 812,00	2 812,00

LECZENIE PRZECIWBÓLOWE

Wśród leków przeciwbólowych, stosowanych w leczeniu bólu nowotworowego, finansowanych ze środków publicznych w Polsce znajdują się opioidowe leki przeciwbólne i niesteroidowe leki przeciwbólne. Ze względu na zaawansowany stan choroby, w analizie uwzględniono wszystkie opioidowe leki przeciwbólne, których zakres wskazań objętych refundacją dotyczył chorób nowotworowych, tj. morfina, oksykodon, metadon, oksykodon+naloksan, fentanyl, tramadol i tapentadol. W analizie oszacowano dzienny koszt stosowania każdej z wymienionych substancji a następnie zważono udziałami na podstawie danych NFZ. Szczegółowe kalkulacje znajdują się w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym. W tabeli poniżej zebrano końcowe wartości kosztu leczenia przeciwbólowego.

Tabela 13.
Koszt leczenia przeciwbólowego

Parametr	Koszt w perspektywie NFZ (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Koszt miesięcznej terapii	67,91	83,88
Koszt rocznej terapii	814,89	1006,58

W tabeli poniżej zestawiono koszt leczenia BSC. Koszty jednorazowe przypisano w pierwszym cyklu modelu.

Tabela 14.
Podsumowanie kosztów technologii stosowanych w ramach BSC

Technologia medyczna	Koszt w perspektywie NFZ (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Terapia izotopowa (jednorazowo)	4557,24	4557,24
Deksametazon (rocznie)	1896,12	2417,43
Kwas zoledronowy (rocznie)	1291,51	1505,09
Leki p/bólne (rocznie)	814,89	1006,58
Radioterapia (jednorazowo)	2812,00	2812,00

8.2.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie, ceny leków [REDAKTED] wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na DDD/PDD oraz w cyklu leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

Substancja	Koszt dzienny		Koszt w cyklu miesięcznym	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
██████████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████
Deprywacja androgenowa	6,42	7,01	195,49	213,42
BSC*	10,96	13,50	333,54	410,76

*Bez uwzględnienia kosztów jednorazowych

8.2.4. Koszt podania i monitorowania

W analizie w związku z tym, że leczenie chorych w analizowanym wskazaniu za pomocą ENZ 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 programy lekowej* 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 BSC w analizie koszt monitorowania związanego ze stanem choroby wyznaczono w oparciu o świadczenia wskazane w ramach monitorowania z Programu lekowego: Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu. W ramach monitorowania BSC uwzględniono: oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące, obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji (średnia wycena z badań: rentgenografia, tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny); ocenę aktywności aminotransferaz w surowicy co miesiąc oraz scyntygrafię co 6 miesięcy od włączenia do programu lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej.

TOMOGRAMIA 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.

SCYNTYGRAFIA CAŁEGO CIAŁA (UKŁAD KOSTNY)

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

OCENA AKTYWNOŚCI AMINOTRANSFERAZ

Świadczenie oceny aktywności aminotransferaz należy rozliczać w ramach świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu. W analizie zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna* przyjęto, że koszt takiego świadczenia wynosi 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 będą rozliczane w ramach ryczałtu diagnostyki programu lekowego. W przypadku BSC wszystkie niezbędne świadczenia będą rozliczane w oparciu o dane dotyczące monitorowania z opisu monitorowania Programu lekowego. Tabela poniżej przedstawia miesięczne koszty monitorowania.

Tabela 16.
Roczne koszty podania i monitorowania chorych

Technologia	Koszt monitorowania w cyklu (miesięcznym) (PLN)
ENZ	2 758,08
BSC	2 609,33

8.3. Zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane, wynikające ze stosowanego leczenia. Ze względu na brak danych w ramieniu BSC założono, że koszt działań niepożądanych związanych z ENZ będą uwzględnione w analizie wrażliwości. Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, że w badaniu *de Bono 2018* raportowano działania niepożądane łącznie dla obu podgrup (tj. leczeni wcześniej i nieleczeni chemioterapią). W tym badaniu wskazano, że ok. 8,41% chorych doświadczyło działań niepożądanych związanych z lekiem powyżej i równych 3 stopnia. W niniejszej analizie przyjęto, że koszt związany z działaniem niepożądanym będzie rozliczany w ramach świadczenia: W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu.

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.

Tabela 17.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów, 3,5% dla wyników zdrowotnych	min	0%	W wariacie minimalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.	Wytyczne AOTMiT
		max	5%	W wariacie maksymalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych na poziomie 5%.	Wytyczne AOTMiT
VAT	8%	n/d		n/d	Ustawa refundacyjna
Marża hurtowa	5%	n/d		n/d	Ustawa refundacyjna
Liczba dni w roku	365,25	n/d		n/d	Założenie
Liczba dni w miesiącu	30,44	n/d		n/d	Założenie
Próg opłacalności (PLN)	155 514	n/d		n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Wiek chorego (lata)	72,00	n/d		mediana z badania de Bono 2018	de Bono 2018
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametry jakości życia					
Jakość życia przed progresją	0,740	alter	0,753	W analizie podstawowej wybrano zestaw użyteczności z jednej publikacji Torvinen 2014, w analizie wrażliwości przetestowano alternatywny zestaw złożony z dwóch publikacji: Sandblom 2004; Lloyd 2016	Torvinen 2014; Sandblom 2004; Lloyd 2016
Jakość życia po progresji	0,590	alter	0,510		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry kosztowe					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt ADT (miesięczny)	195,49	n/d		Rozdział 8.2.2	Rozdział 8.2.2
Odsetek chorych stosujących ADT	0,57	alter	0,43	W badaniu <i>de Bono 2018</i> zareportowano 56,5% chorych stosujących ADT przed rozpoczęciem badania i 43,5% chorych po badaniu	<i>de Bono 2018</i>
Koszty BSC jednorazowe	7 369,24	n/d		Rozdział 8.2.2	Rozdział 8.2.2
Koszty BSC roczne	4 002,52	n/d		Rozdział 8.2.2	Rozdział 8.2.2
Jednorazowy koszt świadczeń związanych z terapią izotopową	4 557,24	min	3 669,89	Rozdział 8.2.2	Tabela 9
		max	5 444,58		
Roczny koszt podania i monitorowania w ramieniu ENZ	2 758,08	n/d		Rozdział 8.2.4	Rozdział 8.2.4
Roczny koszt podania i monitorowania w ramieniu BSC	2 609,33	n/d		Rozdział 8.2.4	Rozdział 8.2.4
Uwzględnienie kosztu działań niepożądanych	NIE	alter	TAK	Rozdział 8.3	Rozdział 8.3
Mediana czasu leczenia ENZ (miesiące)	5,5	n/d		<i>mediana z badania de Bono 2018</i>	<i>de Bono 2018</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Udział substancji ADT	Z danych refundacyjnych	n/d		W analizie podstawowej uwzględniono udziały substancji zgodnie z polskimi danymi ze Sprawozdania NFZ	<i>Sprawozdanie NFZ</i>
Wybór krzywych czasu leczenia	Rozkład wykładniczy	n/d		Ze względu na odnalezienie mediany i brak danych KM dla całej krzywej czasu leczenia wybrano rozkład wykładniczy do modelowania krzywych TToT	<i>Założenie</i>
Wybór krzywych OS w ramieniu ENZ	Weibulla	alter		W analizie podstawowej wybrano najlepiej dopasowane rozkłady krzywych parametrycznych do danych empirycznych, w analizę wrażliwości testowano rozkłady: log-logistyczny, log-normalny, gompertza i wykładniczy	<i>Założenie</i>
Wybór krzywych PFS w ramieniu ENZ	Gompertza	alter		W analizie podstawowej wybrano najlepiej dopasowane rozkłady krzywych parametrycznych do danych empirycznych, w analizę wrażliwości testowano rozkłady: weibulla, log-logistyczny, log-normalny i wykładniczy	<i>Założenie</i>
Wybór danych w ramieniu ENZ	de Bono 2018	alter	Azad 2015	Rozdział 5.1	<i>de Bono 2018, Azad 2015</i>
Wybór danych w ramieniu BSC	COU-AA-301	alter	Clarke 2018	Rozdział 5.1	<i>COU-AA-301, Clarke 2018</i>

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 18.
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora

[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 inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności i cena progowa leku

[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]

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 dyskonta¹. 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.

¹ przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

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

Tabela 20.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem

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

10.1. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której współczynnik CUR wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy od współczynnika CUR technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 21.

[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]

Tabela 22.

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

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

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ 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-żyteczności oraz kosztów-konsekwencji, [REDACTED] zebrano w poniższych tabelach.

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 27.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna	Rozkład	Źródło danych
Mediana czasu leczenia ENZ	Log-normalny	<i>de Bono 2018</i>
Jakość życia przed progresją	Beta	<i>Torvinen 2013</i>
Jakość życia po progresji	Beta	<i>Torvinen 2013</i>
Koszty BSC jednorazowe	Gamma	Testowanie 10% odchylenia
Koszty BSC roczne	Gamma	Testowanie 10% odchylenia
Roczny koszt podania i monitorowania w ramieniu ENZ	Gamma	Testowanie 10% odchylenia
Roczny koszt podania i monitorowania w ramieniu BSC	Gamma	Testowanie 10% odchylenia
Parametr rozkładu dla rPFS ENZ	Normalny	Oszacowanie na podstawie funkcji parametrycznej
Parametr rozkładu dla rPFS ENZ	Normalny	Oszacowanie na podstawie funkcji parametrycznej

Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładów: beta, log-normalny, normalny, gamma. 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



Tabela 28.

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.



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.1.

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. Sprawdzone, 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:

- odsetek chorych w stanie PFS + odsetek chorych w stanie PD + odsetek zgonów = 1;

W przypadku chorych w ramieniu ADT:

- odsetek chorych w stanie PFS + odsetek chorych w stanie PD + 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 należy dokonać 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 nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

13.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy nie została przeprowadzona, z uwagi na brak długoterminowych wyników innych badań.

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). 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 (wiek) dla chorych na podstawie badań klinicznych 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 badań klinicznych przedstawionych w ramach Analizy klinicznej. Ograniczenia Analizy klinicznej są zbieżne z ograniczeniami Analizy ekonomicznej.

Głównym ograniczeniem modelu jest brak badań porównujących skuteczność enzalutamidu z BSC w populacji wnioskowanej. Zatem w analizie zaprezentowano wyekstrahowaną krzywą OS dla komparatora wyznaczoną na podstawie różnicy krzywych PFS i OS dla sekwencji DOC → ABI.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania enzalutamidu względem BSC w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano wykonany *de novo* model ekonomiczny. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *sprawozdań NFZ*, *Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) [REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie enzalutamidu u chorych we wnioskowanej populacji przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa. 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 17.1. W przeglądzie nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa.

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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, niemiecki, francuski, publikacje, w których były niewystarczające dane do wykonania obliczeń w modelu.
-

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 30.

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

Data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2020

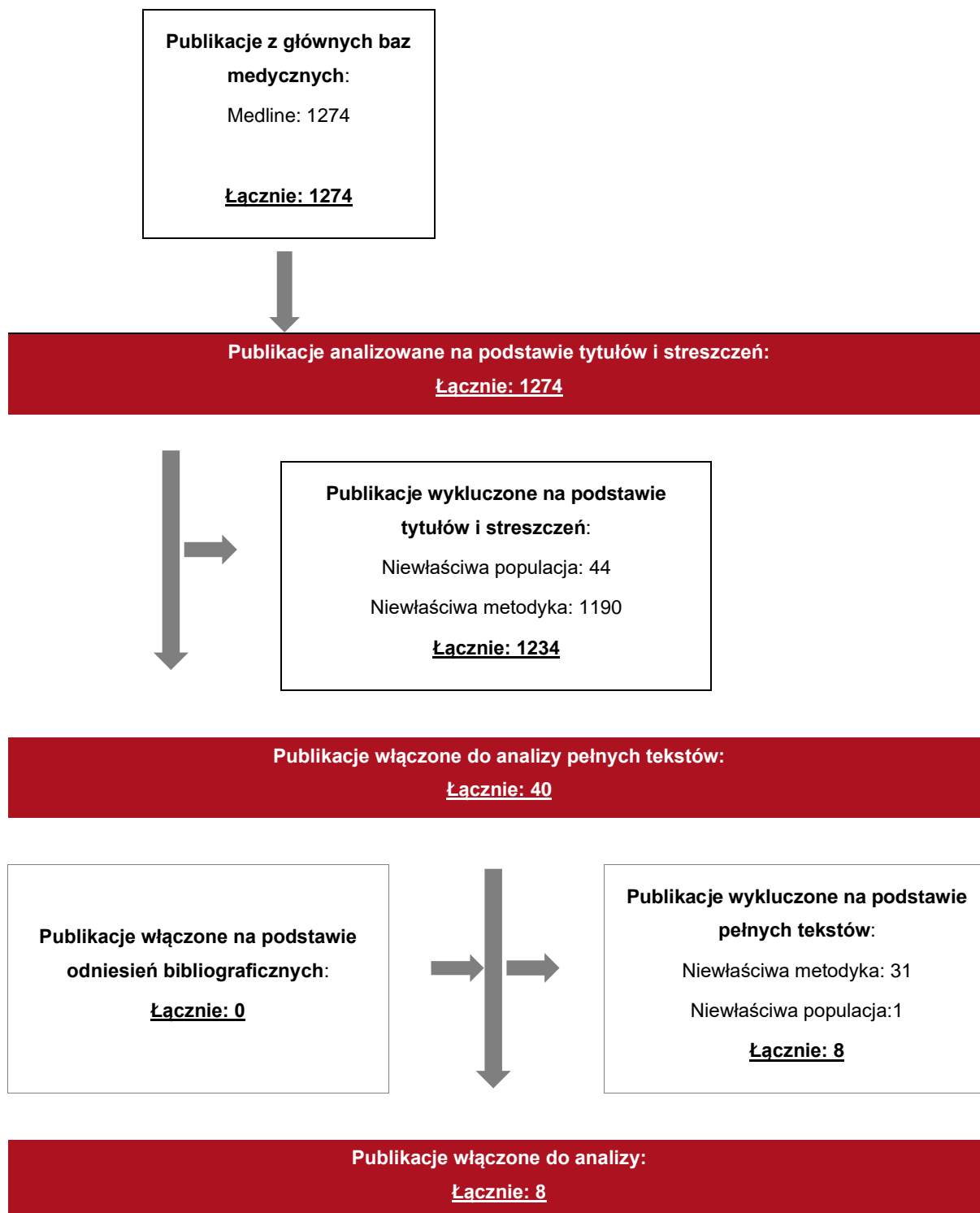
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych z rozpatrywanej populacji w zależności od stanu w którym się znajdują, określonego na podstawie danych z badań przedstawionych w *Analizie klinicznej*.

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, przedstawionym poniżej.

Rysunek 8.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



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

W wyniku przeszukiwania bazy Pubmed odnaleziono 1274 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów włączono 40 publikacji do analizy pełnych tekstów. Po przeprowadzeniu selekcji na podstawie pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 8 publikacji do oceny jakości życia w rozpatrywanej populacji.

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

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

- na podstawie 6 z powyższych publikacji możliwe było wnioskowanie o jakości życia w stanie PFS: *Wolff 2012; Lloyd 2016, Martin 2013, Booth 2014, Torvinen 2013; Devil 2017;*
- w 4 publikacji przedstawiono dane na podstawie, których możliwe jest racjonalne przyporządkowanie jakości życia wszystkim podstanom progresji (**PD**): *Färkkilä 2012, Martin 2013, Torvinen 2013, Sandbloom 2004.*

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

Tabela 31.

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

Publikacja / badanie	Metoda pomiaru jakości życia	Stan w badaniu	Odpowiadający stan w modelu	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
Wolff 2012	EQ-5D	Chorzy przed chemioterapią	PFS	0,81	SD = 0,27	101
		Chorzy w trakcie chemioterapii	PFS	0,64	SD = 0,31	
		Chorzy po chemioterapii	PFS	0,66	SD = 0,30	
		Średnia jakość życia	PFS	0,72	SD = 0,30	
Färkkilä 2012	EQ-5D	Chorzy w końcowym stadium raka prostaty	PD	0,551	[95% CI 0,405; 0,664]	28
Martin 2013	b/d	Jakość życia w raku prostaty (diagnostyka i leczenie)	PFS	0,95	min. 0,9 max 1,0	b/d
		Jakość życia 12 miesięcy przed śmiercią na raka prostaty	PD	0,5	min. 0,3 max 0,7	
Booth 2014	EQ-5D	Jakość życia chorych z wykonywanymi badaniami przesiewowymi vs grupa kontrolna	PFS	0,852 - 0,831	b/d	519 vs 514
Torvinen 2013	EQ-5D	Chorzy z przerzutami	PFS	0,74	[95% CI 0,69 - 0,80]	85
		Stan paliatywny	PD	0,59	[95% CI 0,48 - 0,70]	17
Sandblom 2004	EQ-5D	Stan 0-4 miesięcy przed śmiercią	PD	0,45	[95% CI 0,33 - 0,58]	b/d
	EQ-5D	Stan 4-8 miesięcy przed śmiercią	PD	0,57	[95% CI 0,47 - 0,65]	b/d
Devlin 2017	EQ-5D	Baseline	PFS	0,85	SD = 0,15	1717
Lloyd 2016	EQ-5D	Łagodne objawy	PFS	0,830	SD = 0,089	163
		Przed chemioterapią	PFS	0,697	SD = 0,118	
		W trakcie chemioterapii	PFS	0,692	SD = 0,117	
		Po chemoterapii	PFS	0,753	SD = 0,133	

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 po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa;
- **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 32.

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

Data ostatniego wyszukiwania: 11.05.2020

Tabela 2.

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

Data ostatniego wyszukiwania: 11.05.2020

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.

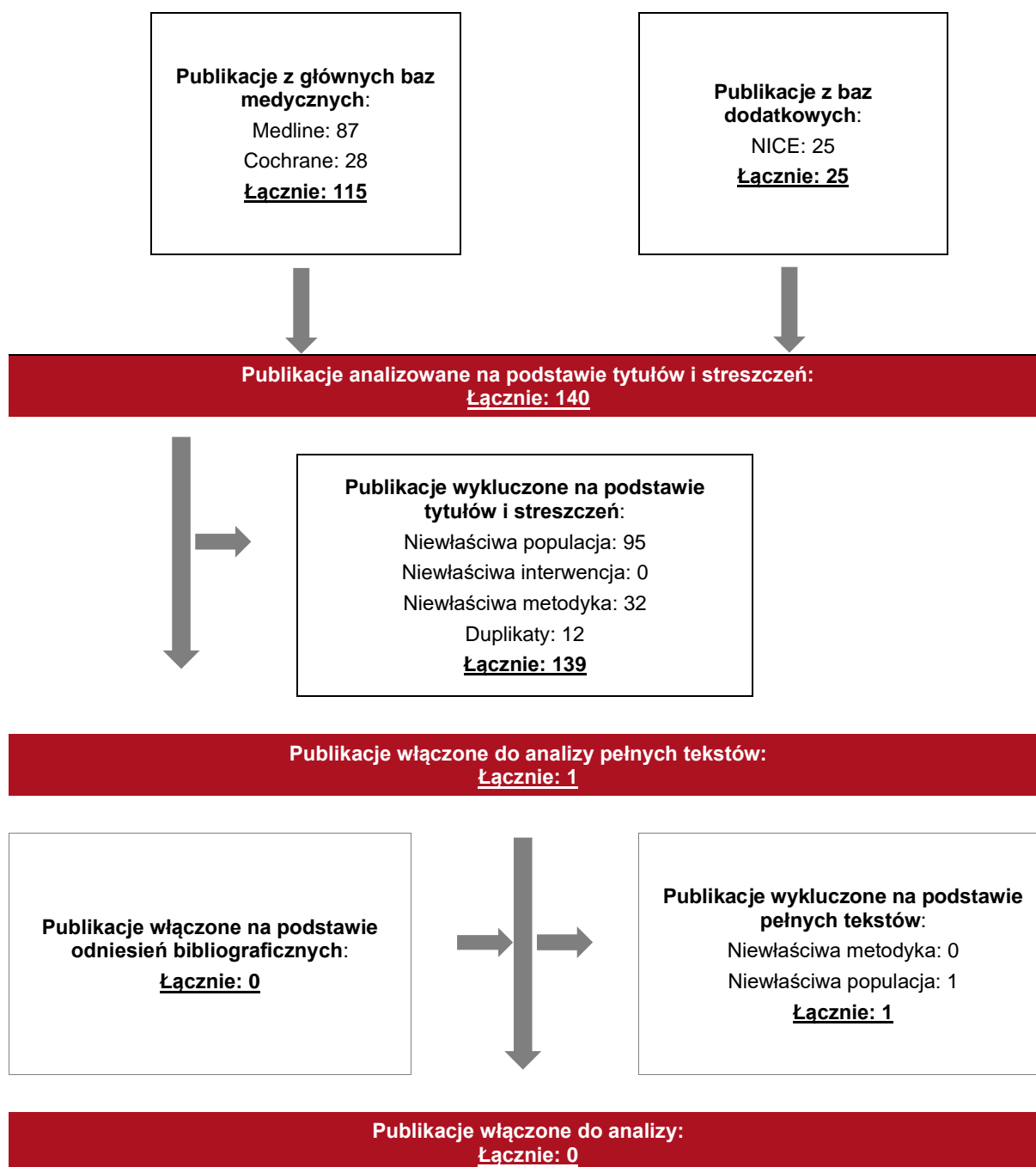
17.2.3. Selekcja badań

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 9.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 140 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 87 publikacje;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 28 publikacje;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 25 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

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 33.

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 10.1- 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 17.1.
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.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakořć, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakořć)	TAK, rozdział 10.1
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakořć (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości prognozy 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 jakořć, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	TAK
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakořć, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK
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.	TAK
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Orz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Orz 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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK.
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 10.1.
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 	TAK
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. Charakterystyka badań włączonych do analizy	15
Tabela 2. Czas przeżycia całkowitego (OS) dla interwencji badanej	17
Tabela 3. Czas przeżycia po progresji (PPS) dla interwencji kontrolnej	17
Tabela 4. Użyteczności w analizie podstawowej i analizie wrażliwości	28
Tabela 5. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	32
Tabela 6. Ceny leku Xtandi™ uwzględnione w analizie	33
Tabela 7. Udziały rynkowe substancji składających się na terapię ADT	34
Tabela 8. Jednorazowy koszt świadczeń związanych z terapią izotopową	35
Tabela 9. Jednorazowy koszt świadczeń związanych z terapią izotopową	35
Tabela 10. Miesięczny koszt terapii korykosteroidami	36
Tabela 11. Koszt terapii bisfosfonianami	36
Tabela 12. Koszt radioterapii	36
Tabela 13. Koszt leczenia przeciwbólowego	37
Tabela 14. Podsumowanie kosztów technologii stosowanych w ramach BSC	37
Tabela 15. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	38
Tabela 16. Roczne koszty podania i monitorowania chorych	39
Tabela 17. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	41
Tabela 18. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	44














Tabela 19. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku	45
Tabela 20. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem.....	47
Tabela 21. 	48
Tabela 22. 	48
Tabela 23. 	51
Tabela 24. 	52
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie NFZ.....	54
Tabela 26. 	55
Tabela 27. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	57
Tabela 28. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	58
Tabela 29. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	61
Tabela 30. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	66

Tabela 31. Stany chorych i wartości przypisanej im jakości życia, określone na podstawie odnalezionych publikacji	69
Tabela 32. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień dla poszczególnych zapytań – użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	71
Tabela 33. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	74

19. Spis rysunków

Rysunek 1. 	
	19
Rysunek 2. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej	24
	26
	26
	27
	59
Rysunek 7. 	
	59
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	67
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	72

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	██████████ in., Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa – Analiza kliniczna, MAHTA 2020
Analiza problemu decyzyjnego	██████████ i in., Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa – Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2020
Azad 2015	Azad A.A., Eigl B.J., Murray N. i in., Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer patients, <i>European Urology</i> 2015, 67(1):23-29
<i>Badrising 2014</i>	Badrising S., von der Noort V., van Oort I.M. i in., Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment, <i>Cancer</i> 2014, 120(7):968-75
<i>Badrising 2016a</i>	Badrising S.K., van der Noort V., van den Eertwegh A.J.M. i in., Prognostic parameters for response to enzalutamide after docetaxel and abiraterone treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer patients; a possible time relation, <i>Prostate</i> 2016, 76(1):32-40
Booth 2014	Booth N, Rissanen P, Tammela TL I in., Health-related quality of life in the Finnish trial of screening for prostate cancer. <i>Eur Urol.</i> 2014 Jan;65(1):39-47.
<i>Brasso 2015</i>	Brasso K, Thomsen F.B., Schrader A.J. i in., Enzalutamide Antitumour Activity Against Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel and Abiraterone: A Multicentre Analysis, <i>European Urology</i> 2015, 68(2):317-324
<i>Caffo 2015</i>	Caffo O., De Giorgi U., Fratino L. i in., Clinical Outcomes of Castration-resistant Prostate Cancer Treatments Administered as Third or Fourth Line Following Failure of Docetaxel and Other Second-line Treatment: Results of an Italian Multicentre Study, <i>European Urology</i> 2015, 68(1):147-153
<i>Caffo 2015a</i>	Caffo O., De Giorgi U., Fratino L. i in., Safety and clinical outcomes of patients treated with abiraterone acetate after docetaxel: results of the Italian Named Patient Programme, <i>BJU Int</i> 2015, 115(5):764-71
ChPL Dexamethasone Krka	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexamethasone Krka
ChPL Xtandi™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi™
Clarke 2018	Clarke N., Wiechno P., Alekseev B. i in., Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial, <i>Lancet Oncol</i> 2018, 19(7):975-986
COU-AA-301	Fizazi K., Scher H.I., Molina A. i in., Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study, <i>Lancet Oncol</i> 2012, 13(10):983-92 de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. i in., Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer, <i>N Engl J Med.</i> 2011, 364(21):1995-2005

Publikacja/Źródło danych	Referencje
[REDACTED]	[REDACTED]
Davies 2016	Davies R.S., Smith C., Lester J.F., Third-line Enzalutamide Following Docetaxel and Abiraterone in Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer, <i>Anticancer Res</i> 2016, 36(4):1799-803
Dawkowanie WHO degareliks	World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L02BX02
de Bono 2018	de Bono J.S., Chowdhury S., Feyerabend S. i in., Antitumour Activity and Safety of Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Abiraterone Acetate Plus Prednisone for ≥ 24 weeks in Europe, <i>Eur Urol</i> 2018, 74(1):37-45
De Giorgi 2014	De Giorgi U., Caroli P., Burgio S.L. i in., Early outcome prediction on 18F-fluorocholine PET/CT in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone, <i>Oncotarget</i> 2014, 5(23):12448-58
Devlin 2017	Devlin N., Herdman M., Pavesi M. i in., Health-related quality of life effects of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an in-depth post hoc analysis of EQ-5D data from the PREVAIL trial. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2017 Jun 23;15(1):130.
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> , <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
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> , <i>Quality of Life Research</i> , 2013; 23(4):1387–1394
Gunduz 2015	Gunduz S., Bozcuk H., Yildiz M. i in., Line of abiraterone acetate in castration-resistant metastatic prostate cancer--Does it matter? report of a multi-institutional experience, <i>Indian J Cancer</i> 2015, 52(4):658-60
Houts 2014	Houts A.C., Hennessy D., Walker M.S. i in., Treatment patterns and clinical effectiveness in metastatic castrate resistant prostate cancer after first-line docetaxel, <i>J Community Support Oncol</i> 2014, 12(9):321-8
Lin 2019	Lin G.W., Li G.X., Dai B. i in., Clinical activity of abiraterone plus prednisone in docetaxel-naïve and docetaxel-resistant Chinese patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, <i>Asian J Androl</i> 2019, 21(2):131-136
Lloyd 2016	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> , <i>Value in health</i> , 2015; 18(8):1152-7
Martin 2013	Martin AJ, Lord SJ, Verry HE. i in., Risk assessment to guide prostate cancer screening decisions: a cost-effectiveness analysis. <i>Med J Aust</i> . 2013 Jun 3;198(10):546-50.
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Guide to the Methods of Technology Appraisals</i> . 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

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Peer 2014	Peer A., Gottfried M., Sinibaldi V. i in., Comparison of abiraterone acetate versus ketoconazole in patients with metastatic castration resistant prostate cancer refractory to docetaxel, <i>Prostate</i> 2014, 74(4):433-40
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
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
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> , <i>British journal of cancer</i> , 2004; 90(6):1163-8
Satoh 2014	Satoh T., Uemura H., Tanabe K. i in., A phase 2 study of abiraterone acetate in Japanese men with metastatic castration-resistant prostate cancer who had received docetaxel-based chemotherapy, <i>Jpn J Clin Oncol</i> 2014, 44(12):1206-1215
Schmid 2014	Schmid S.C., Geith A., Böker A. i in., Enzalutamide after docetaxel and abiraterone therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer, <i>Adv Ther</i> 2014, 31(2):234-41
Sprawozdanie NFZ	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 roku, https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-112020iv,6543.html (data dostępu: 02.11.2020 r.)
Thomsen 2014	Thomsen F.B., Roder M.A., Rathenborg R. i in., Enzalutamide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy and abiraterone acetate, <i>Scand J Urol</i> 2014, 48(3):268-75
Torvinen 2013	Torvinen S., Färkkilä N., Sintonen H. i in., Health-related quality of life in prostate cancer. <i>Acta Oncol.</i> 2013 Aug;52(6):1094-101.
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> , <i>Value In Health</i> 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.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
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 leczenie szpitalne	Zarządzenie Nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 października 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
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 świadczenia kontraktowane odrębnie	Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
Zhang 2015	Zhang T., Dhawan M.S., Healy P. i in., Exploring the Clinical Benefit of Docetaxel or Enzalutamide After Disease Progression During Abiraterone Acetate and Prednisone Treatment in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, <i>Clin Genitourin Cancer</i> 2015, 13(4):392-399