



IGNORANTIA NOCET

Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 15.04.2022 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

15 kwietnia 2022 r. *Analiza ekonomiczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.10.2022.TG.2 z dnia 25 marca 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 27 października 2021 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[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"> • Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy
[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	7
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	16
2. Strategia analityczna.....	17
3. Perspektywa	17
4. Horyzont czasowy	17
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	18
5.1. Skuteczność kliniczna	18
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	21
6. Technika analityczna.....	22
7. Modelowanie.....	23
7.1. Struktura modelu.....	23
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	25
7.3. Jakość życia w modelu Markowa	26
7.4. Horyzont czasowy w modelu	27
7.5. Czas przeżycia wolny od radiologicznych cech progresji choroby – rPFS	36
7.6. Dyskontowanie.....	44
8. Analiza kosztów.....	44
8.1. Koszt leków.....	45
8.1.1. Dawkowanie leków.....	45

8.1.2. Ceny leków	46
8.2. Koszt leków w kolejnych liniach leczenia.....	49
8.3. Koszt leczenia wspomagającego	52
8.4. Koszt monitorowania związanego ze stanem choroby.....	55
8.5. Koszt opieki terminalnej	60
8.6. Zdarzenia niepożądane.....	60
8.6.1. Radioterapia kości.....	60
8.6.2. Operacja kości	61
8.6.3. Zespół ucisku rdzenia kręgowego	61
8.6.4. Patologiczne złamania kości	62
8.6.5. Obniżka użyteczności chorych związana ze zdarzeniami niepożądanymi	63
8.6.6. Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.....	63
9. Założenia i dane wejściowe	63
10. Wyniki analizy	79
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	79
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	81
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	85
11.1. Analiza wartości skrajnych	85
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	117
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	119
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	120

13. Walidacja modelu	126
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	127
13.2. Walidacja konwergencji.....	131
13.3. Walidacja zewnętrzna	133
14. Ograniczenia i założenia	133
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	134
16. Dyskusja	135
17. Załączniki	140
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	140
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	140
17.1.2. Strategia wyszukiwania	140
17.1.3. Selekcja badań.....	141
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	143
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	143
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	145
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	145
17.2.2. Strategia wyszukiwania	146
17.2.3. Selekcja badań.....	147
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	149

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	149
17.3. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej	150
17.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	151
17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	151
18. Spis tabel	154
19. Spis rysunków	158
20. Bibliografia.....	162

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
µg	mikrogram
ABI	octan abirateronu
ADT	ang. <i>androgen deprivation therapy</i> – terapia deprivacji androgenów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> – Krótki Inwentarz Bólu
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
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	Cena zbytu netto
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOC	Docetaksel
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
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>Euroqol-Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D
FACT-P	ang. <i>Functional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate</i> – kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	ang. hazard ratio – współczynnik hazardu
HV	chorzy z dużą objętością choroby
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
kBq	Kilobekerel

Skrót	Rozwinięcie
KM	Kaplana-Meiera
LHRH	ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
LV	chorzy z małą objętością choroby
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
mg	miligram
mHSPC	ang. <i>metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i> - hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami
ml	mililitr
MPFS	ang. <i>metastatic progression free survival</i> - czas przeżycia wolny od progresji choroby
MR	ang. <i>magnetic resonance</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
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
PLN	polski złoty
PLT	ang. <i>previous local therapy</i> – wcześniejsze leczenie miejscowe
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
Rad-223	dichlorek radu-223
rPFS	ang. <i>radiographic progression-free survival</i> – przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RT	radioterapia
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SRE	ang. <i>skeletal-related events</i> – zdarzenia związane z układem kostnym
TCR	ang. <i>time to castration resistance</i> – czas do wystąpienia oporności na kastrację
TK	tomografia komputerowa

Skrót	Rozwinięcie
TP	populacja ogólna
USD	dolar amerykański
VAT	ang. <i>value-added tax</i> – podatek od wartości dodanej
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
ZURK	Zespół ucisku rdzenia kręgowego

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce enzalutamidu (Xtandi™) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- Dorośli mężczyźni chorzy na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami.

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 terapii deprivacji androgenowej, docetakselu oraz radioterapii nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Leczenie to pozwala jedynie na uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi. Stosowanie enzalutamidu ma na celu wydłużenie czasu przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego, 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 ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie enzalutamid porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. ADT, docetaksem i radioterpią.

Do oceny opłacalności stosowania enzalutamidu względem powyższych komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są

lata życia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych: *ARCHES* (publikacje *Armstrong 2019*, *Stenzl 2020*, *Iguchi 2021*, *Azad 2021*, *Dane od Wnioskodawcy* oraz *abstrakty konferencyjne ab. konf. Stenzl 2019a*, *ab. konf. Shore 2020*, *ab. konf. Shore 2020a*; *ab. konf. Armstrong 2021*, *ab. konf. ESMO 2021*), *ENZAMET* (publikacja *Davis 2019*, *Stockler 2022*, *Dane od Wnioskodawcy*), *Vaishampayan 2021* (publikacja *Vaishampayan 2021*), przy pomocy których porównano wnioskowaną technologię z komparatorami.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie 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 kolejnych linii leczenia, koszty leczenia wspomagającego, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty opieki paliatywnej i terminalnej, koszty zdarzeń związanych z układem kostnym, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

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

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

Należy zauważyć, że wniosek refundacyjny dotyczy populacji ogólnej, zatem kluczowe wyniki obejmujące pełną wnioskowaną populację dotyczą porównań enzalutamidu z docetakselem oraz terapią deprivacji androgenowej. Ponadto w analizie uwzględniono dodatkowy komparator w postaci radioterapii, jednakże dotyczy on tylko subpopulacji chorych z małą objętością choroby (ang. low volume). [REDACTED]

[REDACTED] [Analiza problemu decyzyjnego]. W związku z powyższymi wynikami

dla populacji ogólnej należy uznać za analizę podstawową, czyli porównania enzalutamidu z docetakselem i terapią deprywacji androgenowej. Z kolei zgodnie z wytycznymi radioterapia stosowana jedynie u chorych z małą objętością choroby (ang. low volume), została uwzględniona wyłącznie w tej populacji. Ze względu na niezasadność zestawiania wyników dla ENZ+ADT vs RT+ADT w populacji chorych z małą objętością choroby z wynikami dla ogólnej populacji chorych, wyniki analizy ekonomicznej dla porównania ENZ+ADT vs RT+ADT przedstawiono w ramach dyskusji.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla ENZ+ADT vs ADT

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

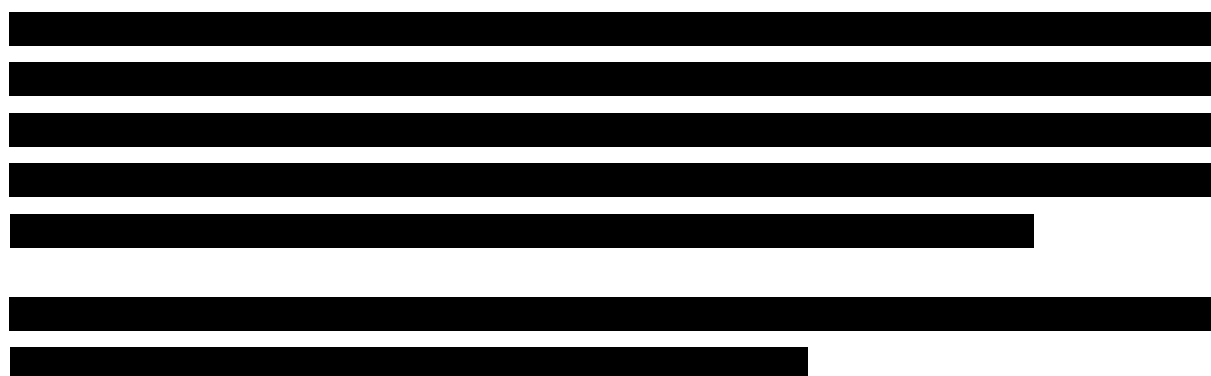
[Redacted text block]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania ENZ+ADT vs ADT mają następujące parametry:



Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla ENZ+ADT vs DOC+ADT

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS



Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS



[Redacted text block]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT mają następujące parametry:

[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. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie enzalutamidu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn 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 hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn.

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

Populacja:

- chorzy na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego:
 - Histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;
 - Potwierdzona obecność przerzutów (cecha M1) w dedykowanych badaniach obrazowych;
 - Leczenie deprivacją androgenów rozpoczęte nie wcześniej niż 3 miesiące przed włączeniem do programu lekowego (możliwe wcześniejsze leczenie deprivacją androgenów jako leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe po leczeniu radykalnym, które trwało 36 miesięcy lub krócej i zostało zakończone ponad 9 miesięcy przed planowanym włączeniem do programu lekowego);
 - Stan sprawności 0 lub 1 według klasyfikacji ECOG;
 - Wiek powyżej 18. roku życia.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Interwencja:

- enzalutamid (ENZ).

Komparator:

- **terapia deprivacją androgenów** (ADT): goserelina, leuprorelina, tryptorelina, degarelik;
- **docetaksel** (DOC);
- **radioterapia** (RT) – w populacji z chorobą o małej objętości.

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 hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla ENZ względem ADT oraz pośredniego (w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej) dla ENZ względem DOC i RT stosowanych w Polsce w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

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

3. Perspektywa

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

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

4. Horyzont czasowy

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

W związku z tym, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 20-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.4.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE ENZ+ADT vs ADT

Metaanaliza wyników

Na podstawie metaanalizy wyników badań ARCHES, ENZAMET i Vaishampayan 2021 wykazano, że schemat ENZ+ADT w porównaniu z ADT **istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia chorych**. W populacji ogólnej odnotowano redukcję ryzyka wystąpienia zgonu aż o 39% w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT (HR=0,61 (95% CI: 0,51; 0,73); p<0,001).

Metaanaliza wyników badań ARCHES, ENZAMET wykazała również **istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu** dla populacji:

- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,66 (95% CI: 0,54; 0,81);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,55 (95% CI: 0,38; 0,78);



Metaanaliza wyników z badań *ARCHES* i *Vaishampayan 2021* wykazała **istotną statystycznie redukcję (o 81%) ryzyka progresji PSA** w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT (HR=0,19 (95% CI: 0,13; 0,26) – populacja ogólna.

Wyniki z badania *ARCHES*

Ponadto wyniki badania *ARCHES* wskazują, że schemat ENZ+ADT w porównaniu do ADT **istotnie statystycznie wydłuża:**

- medianę **czasu przeżycia całkowitego**: HR: 0,66 (95% CI: 0,53; 0,81);
- medianę **czasu przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby lub zgonu**: HR=0,39 (95% CI: 0,30; 0,50);
- medianę **czasu do pierwszego zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego**: HR=0,38 (95% CI: 0,31; 0,48);
- medianę **czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym**: HR=0,52 (95% CI: 0,33; 0,80);
- medianę **czasu do wystąpienia oporności na kastrację**: HR=0,28 (95% CI: 0,22; 0,36);
- medianę **czasu do progresji najsilniejszego bólu** wg kwestionariusza BPI-SF (wzrost o ≥ 2 pkt. w stosunku do średniej wartości początkowej): HR=0,82 (CI:0,69; 0,98);
- medianę **czasu do progresji nasilenia bólu** wg kwestionariusza BPI-SF (wzrost o ≥ 2 pkt. w stosunku do średniej wartości początkowej): HR=0,79 (CI:0,65; 0,97).

Średni wynik jakości życia wg kwestionariusza FACT-P na początku badania był wysoki zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej oraz utrzymywał się na wysokim poziomie w czasie trwania badania. Dodanie ENZ do ADT nie miało negatywnego wpływu na jakość życia, obserwowano zbliżoną medianę czasu do pogorszenia się jakości życia wg kwestionariusza FACT-P.

Wyniki z badania ENZAMET

Na podstawie badania ENZAMET wykazano **istotną statystycznie redukcję (o 66%) ryzyka progresji klinicznej lub zgonu** w grupie stosującej enzalutamid w porównaniu z ADT – HR=0,34 (95% CI: 0,26; 0,44).

PORÓWNANIE POŚREDNIE ENZ+ADT vs DOC+ADT¹

Wyniki NMA dla rPFS wskazują na **istotną statystycznie przewagę terapii ENZ+ADT** w porównaniu z DOC+ADT dla wszystkich analizowanych populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,57 (95% CI: 0,43; 0,75);
- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,66 (95% CI: 0,47; 0,92);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,36 (95% CI: 0,18; 0,70).

Wyniki NMA dla OS wskazują na **istotną statystycznie przewagę terapii ENZ+ADT** w porównaniu z DOC+ADT dla populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,76 (95% CI: 0,62; 0,94);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,60 (95% CI: 0,39; 0,92);

W populacji z dużą objętością choroby (HV) różnica między grupami **nie była istotna statystycznie** HR=0,91 (95% CI: 0,71; 1,17).

Wyniki NMA dla TCR (czas do wystąpienia oporności na kastrację) wskazują na **istotną statystycznie przewagę terapii ENZ+ADT** w porównaniu z DOC+ADT dla wszystkich analizowanych populacji:

- ogólnej (TP): HR=0,46 (95% CI: 0,34; 0,62);
- z dużą objętością choroby (HV): HR=0,55 (95% CI: 0,40; 0,77);
- z małą objętością choroby (LV): HR=0,26 (95% CI: 0,13; 0,51).

¹ Przedstawiono wyniki dla wariantu podstawowego tzn. uwzględniającego badanie GETUG-AFU 15 (publikacje Gravis 2013, Gravis 2016, Gravis 2018) oraz definicję PFS z badania STAMPEDE-1 (publikacje Clarke 2019 i James 2016 oraz STAMPEDE_protokół). Należy zauważyć, że wyniki dla wszystkich analizowanych wariantów są zbieżne (tj. wariantu wykluczającego badanie GETUG AFU-15 oraz uwzględniającą definicję MPFS z badania STAMPEDE-1)

W grupie chorych stosujących ENZ+ADT wykazano **istotne statystycznie zmniejszenie (o 73%) ryzyka wystąpienia progresji PSA** w porównaniu z DOC+ADT (HR=0,27 (95% CI: 0,18; 0,40)).

PORÓWNANIE POŚREDNIE ENZ+ADT vs RT+ADT²

Porównanie pośrednie ENZ+ADT vs RT+ADT przeprowadzono jedynie w populacji z małą objętością choroby (LV).

Uzyskane wyniki wskazują na **istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu** (o 68%) w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą RT+ADT (HR=0,32 (95% CI: 0,17; 0,62)).

W odniesieniu do **OS nie zaobserwowano istotnych statystycznie** różnic między grupą ENZ+ADT i RT+ADT: HR=0,80 (95% CI: 0,52; 1,24).

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badań *ARCHES*, *ENZAMET* i *Vaishampayan 2021* wykazała następującą częstość występowania zdarzeń kolejno w grupie badanej i kontrolnej:

- **zdarzenia prowadzące do zgonu:** 2,4% vs 1,7%. Spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w grupie ENZ+ADT, żaden ze zgonów nie został oceniony przez badacza jako związany z leczeniem;
- **ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem:** 3,8% vs 2,8%;
- **zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem:** 53,0% vs 46,7%;
- **ciężkie zdarzenia niepożądane:** 18,2% vs 19,5%;
- **zdarzenia niepożądane** (dowolny stopień nasilenia): 85,1% vs 85,9%;
- **zdarzenia niepożądane** (o ≥ 3 . stopniu nasilenia): 24,3% vs 25,6%;

Dla wskazanych powyżej kategorii zdarzeń różnicę istotną statystycznie między grupami zaobserwowano dla zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem.

² Przedstawiono wyniki dla wariantu podstawowego tzn. uwzględniającego definicję PFS z badania *STAMPEDE-4* (publikacja *Parker 2018*). Należy zauważyć, że wyniki dla wariantu uwzględniającego definicję MPFS są zbieżne.

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia w grupie ENZ+ADT należały uderzenia gorąca (27,1%), zmęczenie (19,6%) i ból stawów (12,2%).

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami 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 komparatorami oraz wykazano przewagę interwencji względem komparatorów 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).

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 55 586 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **166 758 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ENZ+ADT vs ADT, ENZ+ADT vs DOC+ADT oraz ENZ+ADT vs RT+ADT w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich niejednorodny model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy. 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).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

W modelu uwzględniono trzy stany:

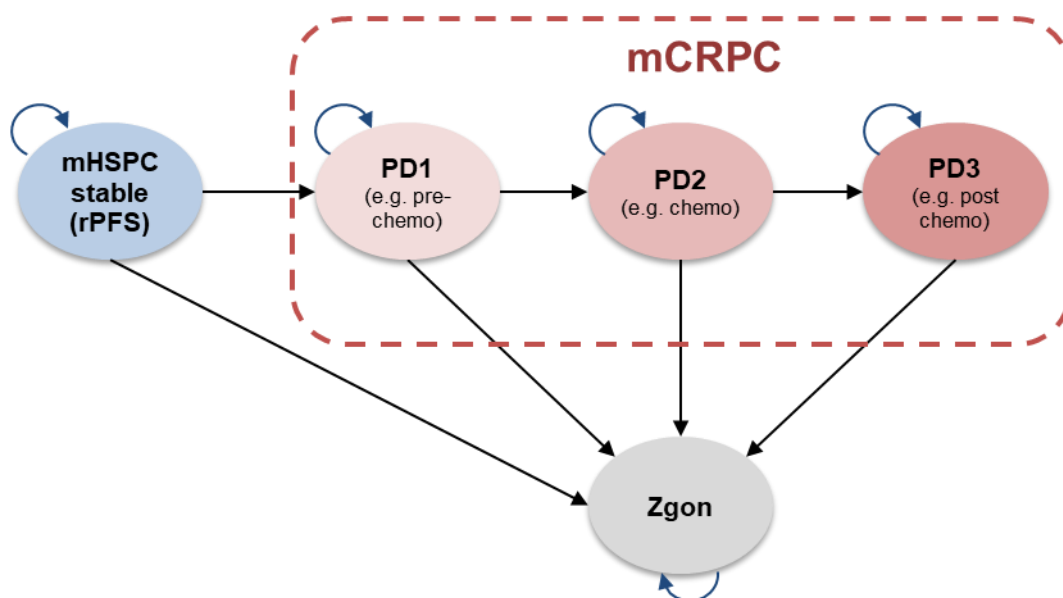
1. przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS) – chorzy na przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego (mHSPC);
2. progresja choroby, w ramach której rozważano 3 podstany:
 - PD1 – chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed zastosowaniem chemioterapii;
 - PD2 - chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w trakcie chemioterapii;
 - PD3 - chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po zastosowaniu chemioterapii;
3. zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach miesięcznych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania leków w analizowanych schematach leczenia) w horyzoncie

dożywnym. 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 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

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

Stan PD jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Chory może trafić do stanu PD ze stanu rPFS. W ramach modelu przyjęte zostało założenie, iż progresja choroby jest nieodwracalna. Chorzy po progresji choroby ze stanu rPFS do stanu PD nie mogą powrócić do stanu rPFS. W stanie tym choroba może zostać spowolniona, jednak nie cofnięta do poprzedniego stanu.

[Redacted text block]

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 określono na podstawie badań: *ARCHES* oraz *AFFIRM*. W analizie wrażliwości wykorzystano użyteczności prezentowane w publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego:

Murasawa 2019, Lloyd 2015, Färkkilä 2013, Wolff 2012, i Sandblom 2004 oraz z badania ARCHES i PREVAIL. Dla populacji high oraz low volume stanowiących warianty analizy wrażliwości jakość życia przyjęto na podstawie takich samych źródeł jak dla populacji ogólnej w analizie podstawowej, tj. badania ARCHES i AFFIRM. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych. Na podstawie danych z powyższych publikacji oraz badań utworzono 3 zestawy danych wejściowych odnośnie jakości życia. W przypadku braku wszystkich stanów w jednej publikacji, połączono dane z dwóch publikacji (zestaw 1 i 3) bądź jednej publikacji i dwóch badań (zestaw 2), najbardziej zbieżne pod względem zakresu wyników. Dane uwzględnione w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Użyteczności w analizie podstawowej i analizie wrażliwości

Stan w modelu	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości				
	Populacja ogólna	Populacja ogólna			Populacja high volume	Populacja low volume
		Zestaw 1: Murasawa 2019 i Farkkila 2013	Zestaw 2: Wolff 2012, ARCHES i PREVAIL	Zestaw 3: Lloyd 2015 i Sandblom 2004		
mHSPC	■	■	■	■	■	■
PD1	■	■	■	■	■	■
PD2	■	■	■	■	■	■
PD3	■	■	■	■	■	■
End of life	■	■	■	■	■	■

Ponadto, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant modelu bez uwzględniania obniżonej jakości życia w stanie End of life, tj. schyłkowej fazy choroby.

7.4. Horyzont czasowy w modelu

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

W ramach niniejszej analizy horyzont czasowy został określony jako 20-letni. W analizie wrażliwości testowano wartości arbitralne dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku.

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

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

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

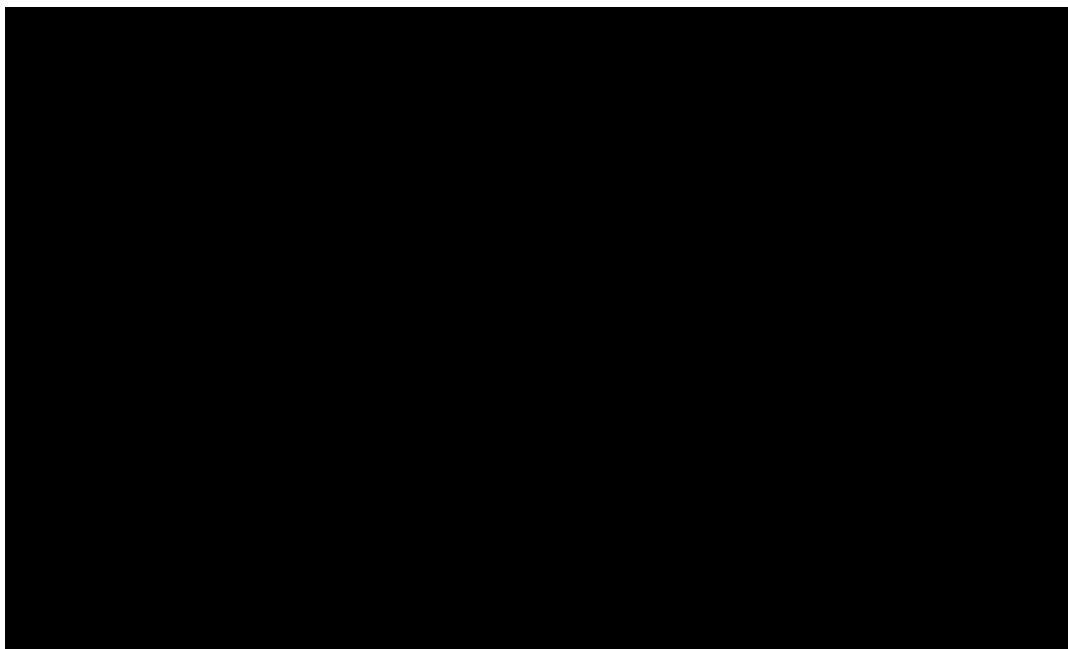
Chociaż terapia chorego najczęściej kończy się w okresie progresji (tu przestajemy naliczać koszt terapii podstawowej), to jednak opóźnienie tej progresji względem komparatorów będzie miało istotny wpływ na dalszy przebieg procesu terapeutycznego i stan kliniczny chorego (wszystkie kolejne zdarzenia zostaną odsunięte w czasie). Zatem po zakończeniu leczenia efekt dodatkowy już nie występuje, ale efekt zdrowotny uzyskany w trakcie leczenia nie może zostać zniwelowany i odjęty. Dla skuteczniejszej terapii (z dłuższym okresem odpowiedzi, a więc i podawania leku) utrzymującym się efektem terapeutycznym (pomimo progresji choroby)

jest np. wydłużone przeżycie. Jeżeli chory później progresuje, to także później umiera (w badaniu klinicznym wykazano przewagę w zakresie OS wnioskowanej technologii względem komparatora).

Na poniższych wykresach zaprezentowano krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących porównywane w analizie interwencje: enzalutamid (ENZ) oraz placebo, które w modelu reprezentuje terapię ADT, w subpopulacjach uwzględnionych w niniejszej analizie.

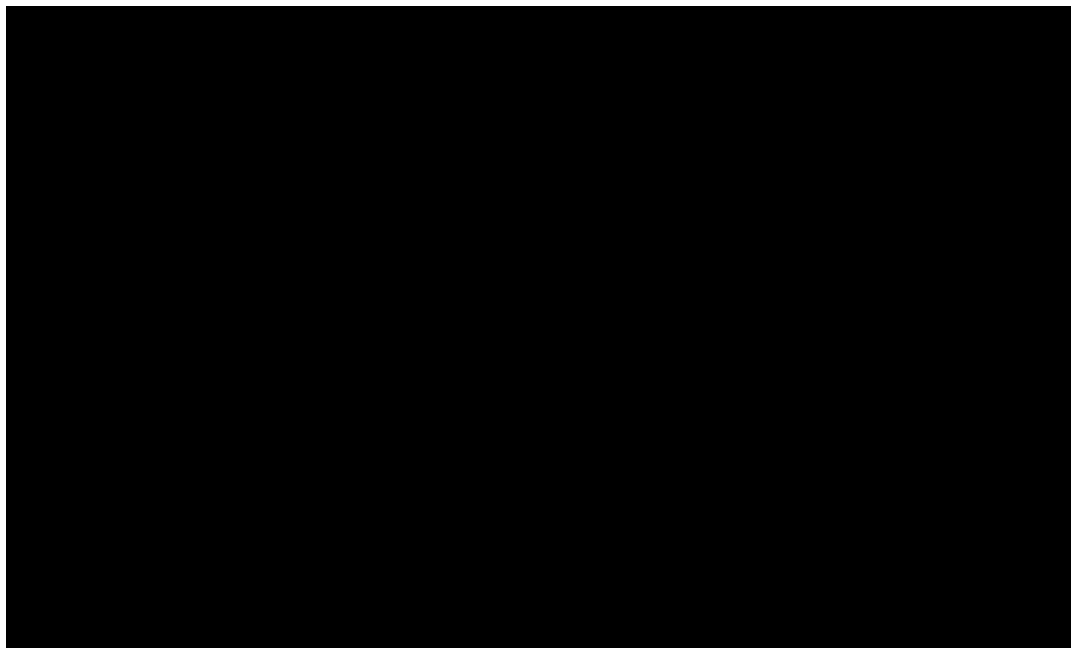
Rysunek 2.

Krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących ENZ oraz ADT – populacja ogólna



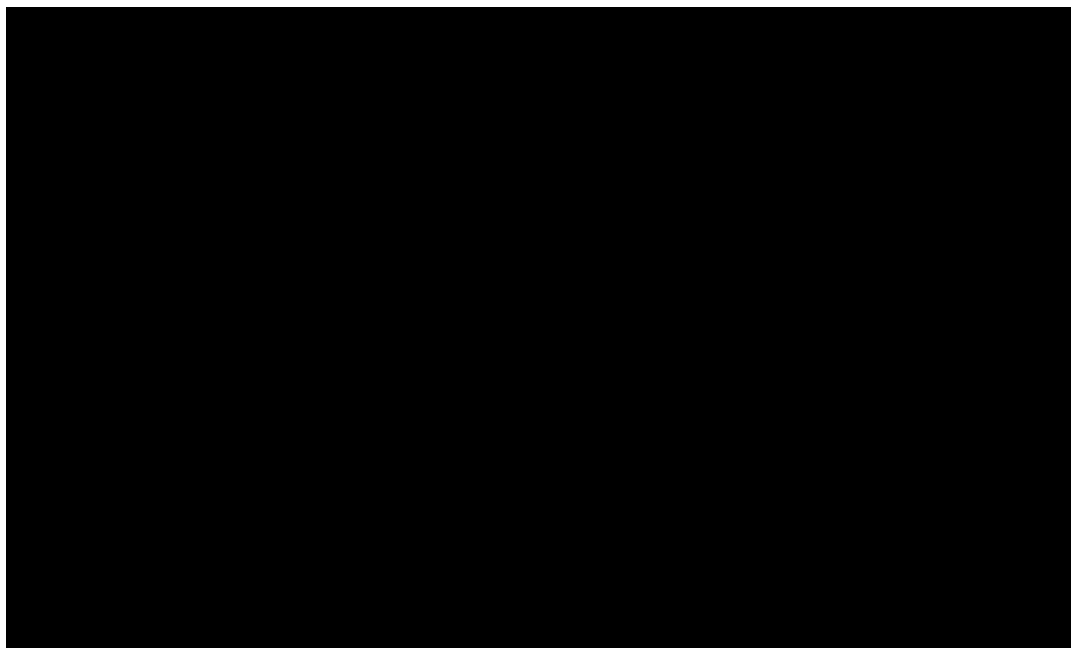
Rysunek 3.

Krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących ENZ oraz ADT – populacja chorych z dużą objętością choroby



Rysunek 4.

Krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących ENZ oraz ADT – populacja chorych z małą objętością choroby

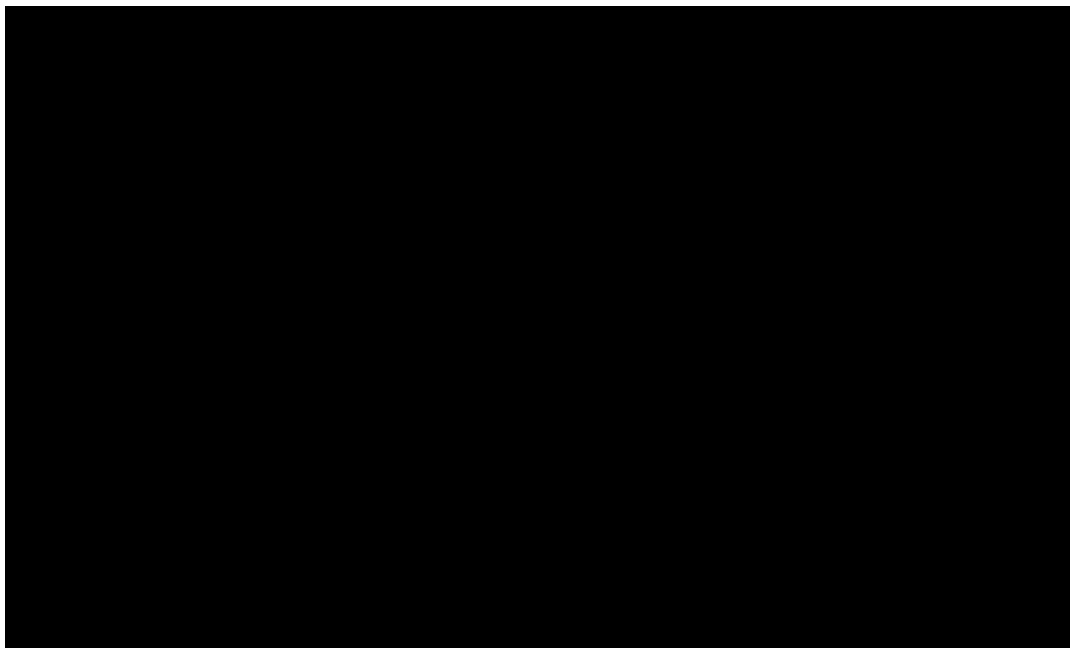


Przedstawione powyżej dane w przypadku populacji ogólnej stanowią łączne wyniki z badania *ARCHES* i *ENZAMET* oraz publikacji *Vaishampayan 2021*. Z kolei dla populacji chorych z dużą

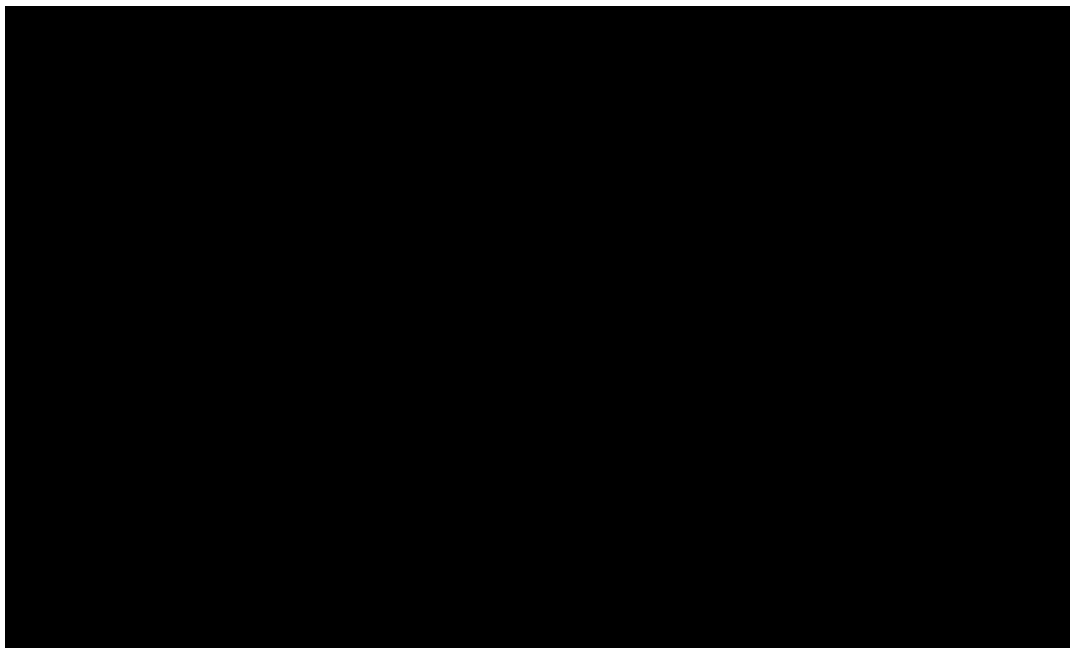
oraz małą objętością choroby źródłem danych KM są łączne wyniki z badań *ARCHES* i *ENZAMET*. W modelu dane KM stanowią podstawową informację wykorzystaną do modelowania parametrów OS chorych stosujących ENZ oraz ADT.

Rysunek 5.

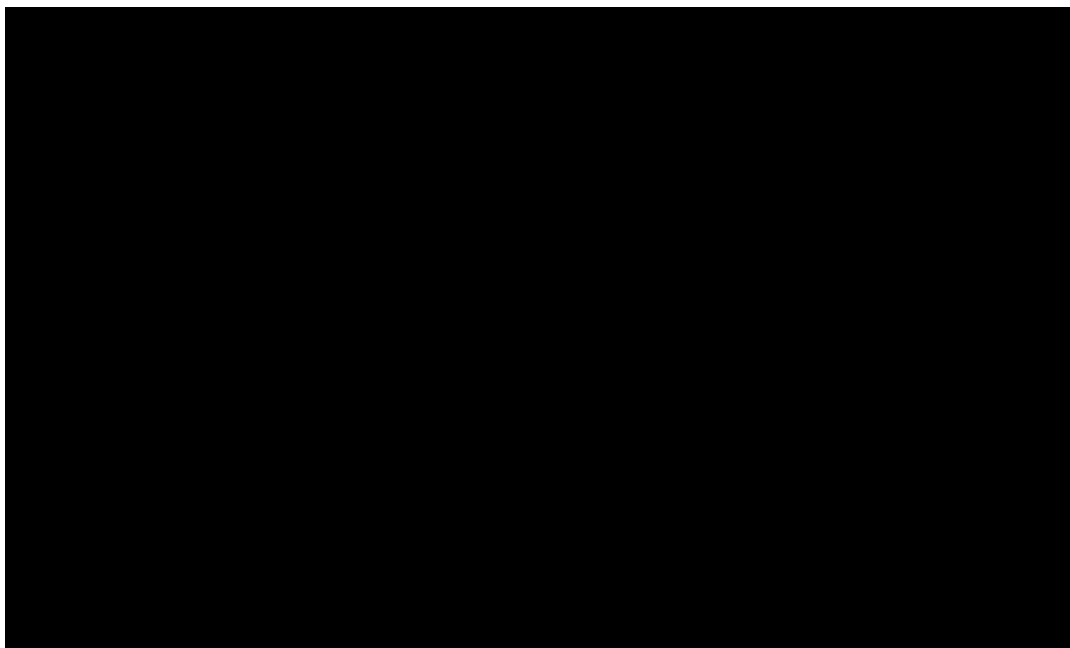
Krzywa KM dla ENZ+ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych – populacja ogólna



Rysunek 6.
Krzywa KM dla ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych – populacja ogólna

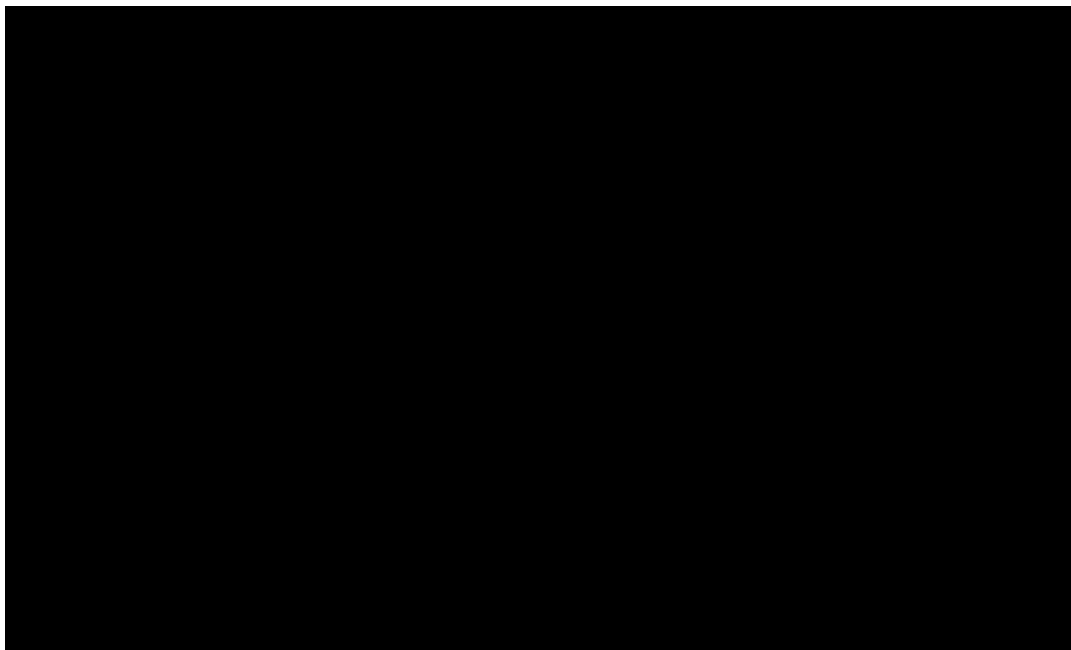


Rysunek 7.
Krzywa KM dla ENZ+ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych – populacja chorych z dużą objętością choroby



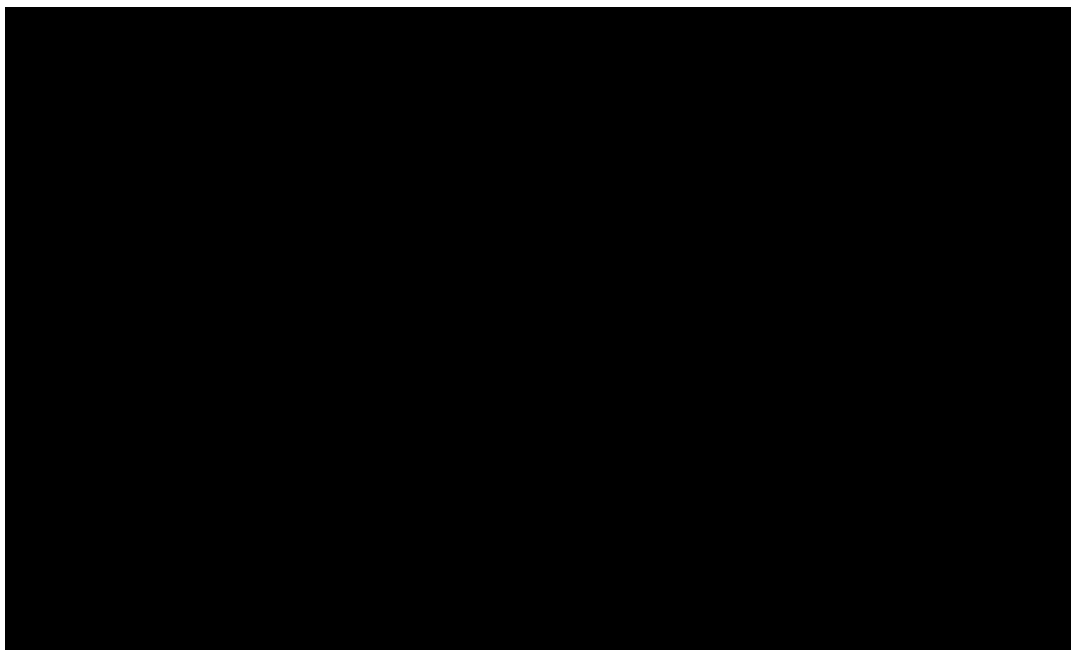
Rysunek 8.

Krzywa KM dla ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych – populacja chorych z dużą objętością choroby



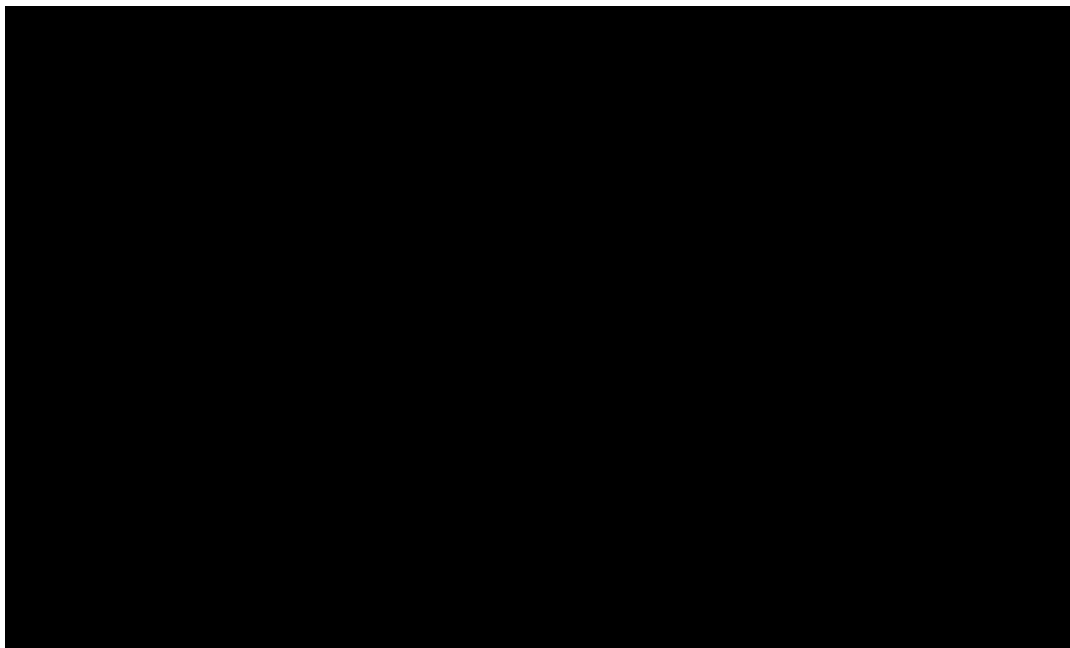
Rysunek 9.

Krzywa KM dla ENZ+ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych – populacja chorych z małą objętością choroby



Rysunek 10.

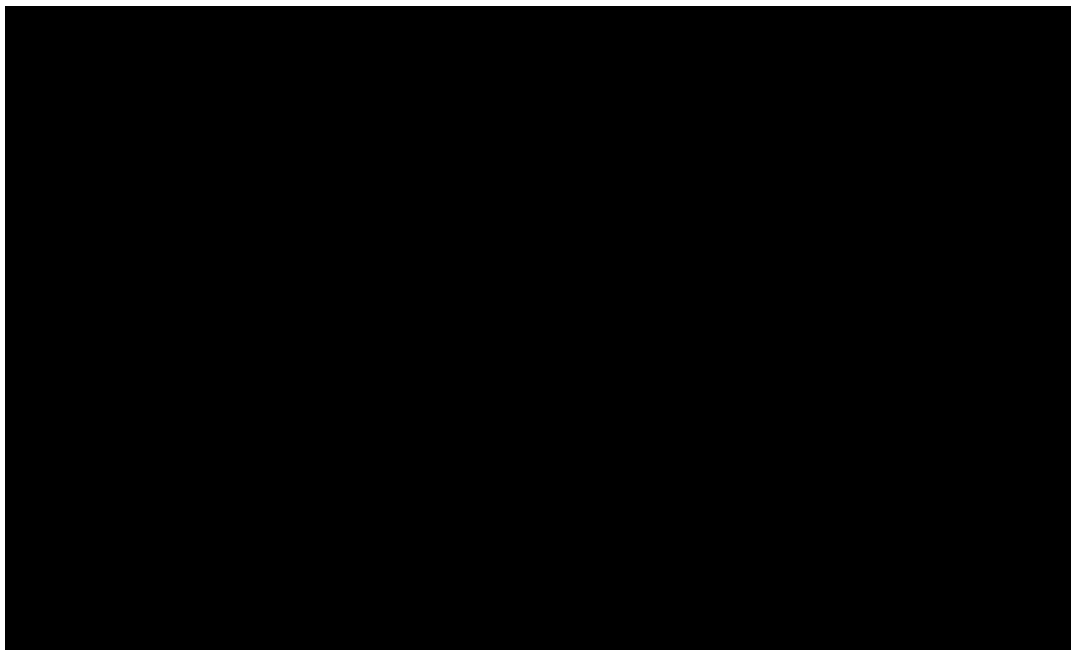
Krzywa KM dla ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych – populacja chorych z małą objętością choroby



Krzywe OS dla pozostałych komparatorów: DOC, RT zostały odtworzone z odpowiadających poszczególnym subpopulacjom krzywych z ramienia ADT z uwzględnieniem wartości HR uzyskanych na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej (ADT stanowiło referencję dla wyników HR), której wyniki przedstawiono w rozdziale 17.3. Poniższe wykresy prezentują krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych w ramieniu DOC oraz RT w analizowanych subpopulacjach chorych. Dodatkowo na wykresach przedstawiono krzywe dopasowane do danych KM z ramienia ENZ oraz ADT dla rozkładu uwzględnionego w analizie podstawowej: w populacji ogólnej i populacji chorych z dużą oraz małą objętością choroby wykorzystano rozkład Weibulla. Pozostałe warianty rozkładów były testowane w ramach analizy wrażliwości.

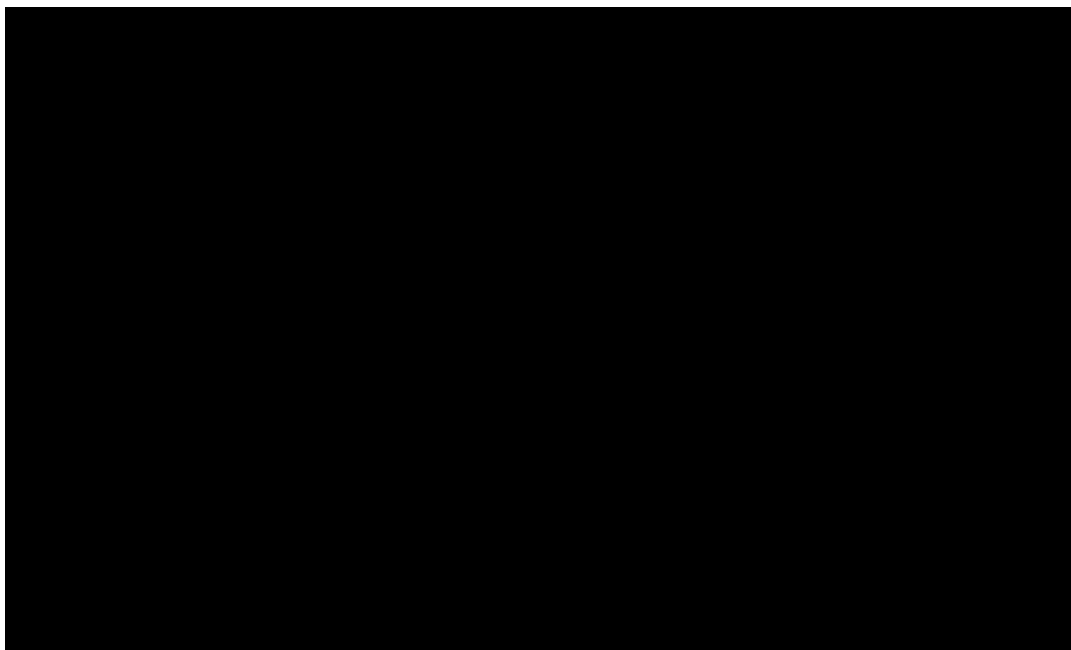
Rysunek 11.

**Krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących porównywane technologie
– populacja ogólna**



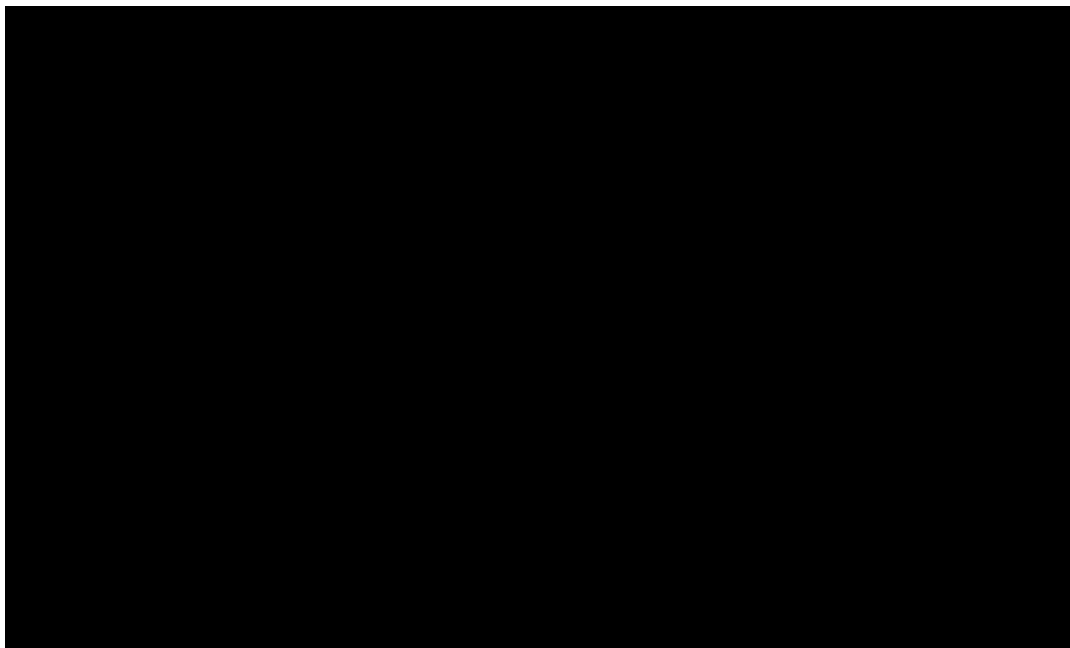
Rysunek 12.

**Krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących porównywane technologie
– populacja chorych z dużą objętością choroby**



Rysunek 13.

Krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących porównywane technologie – populacja chorych z małą objętością choroby



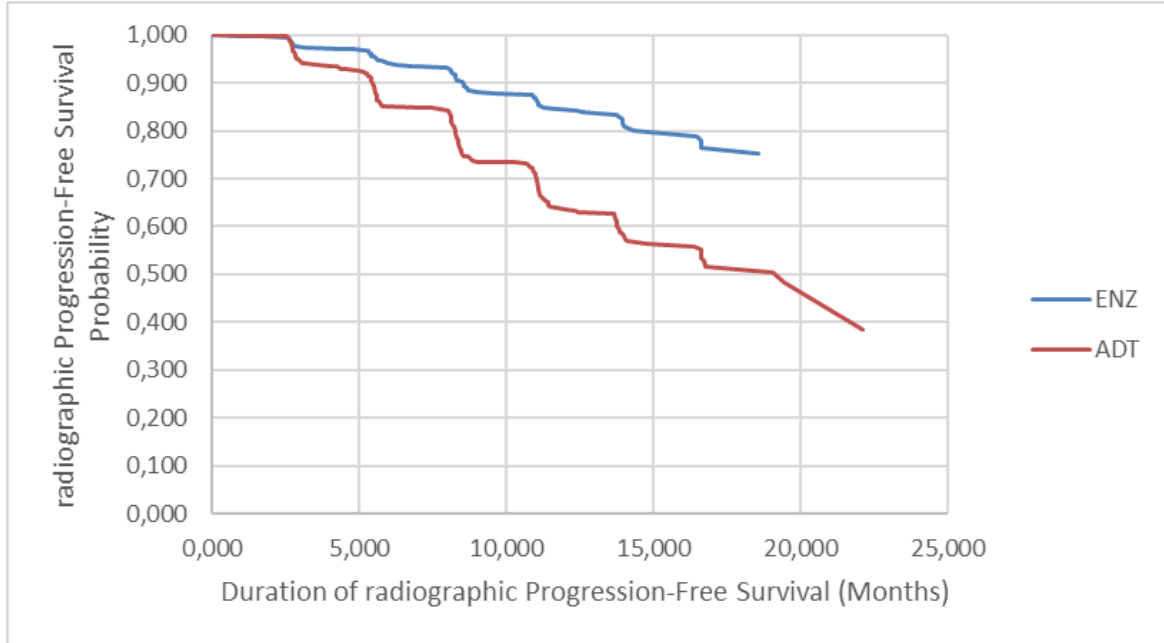
7.5. Czas przeżycia wolny od radiologicznych cech progresji choroby – rPFS

Jednym z punktów końcowych w badaniu *ARCHES* określającym skuteczność terapii był rPFS, tj. czas przeżycia wolny od radiologicznych cech progresji choroby. W modelu, został on wykorzystany do określenia czasu przejścia między stanem rPFS a stanem PD1. Dane KM z badania *ARCHES* zostały użyte do modelowania parametrycznej krzywej rPFS.

Na poniższych wykresach zaprezentowano krzywe KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w grupie chorych stosujących odpowiednio ENZ oraz ADT, w subpopulacjach uwzględnionych w niniejszej analizie.

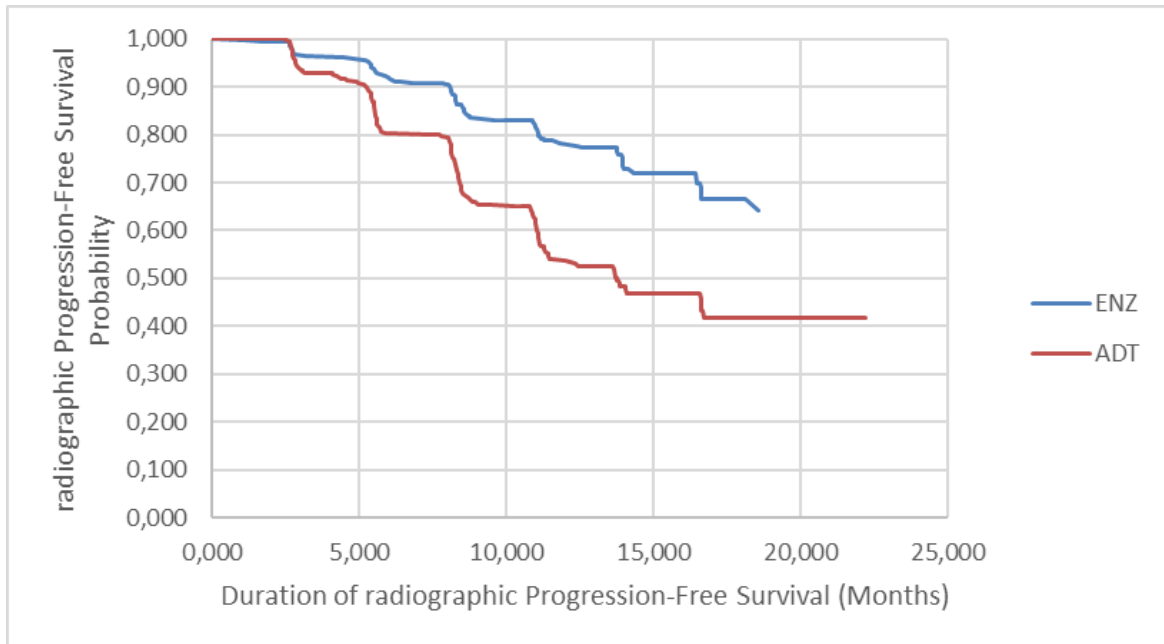
Rysunek 14.

Krzywe KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w grupie chorych stosujących ENZ oraz ADT – populacja ogólna



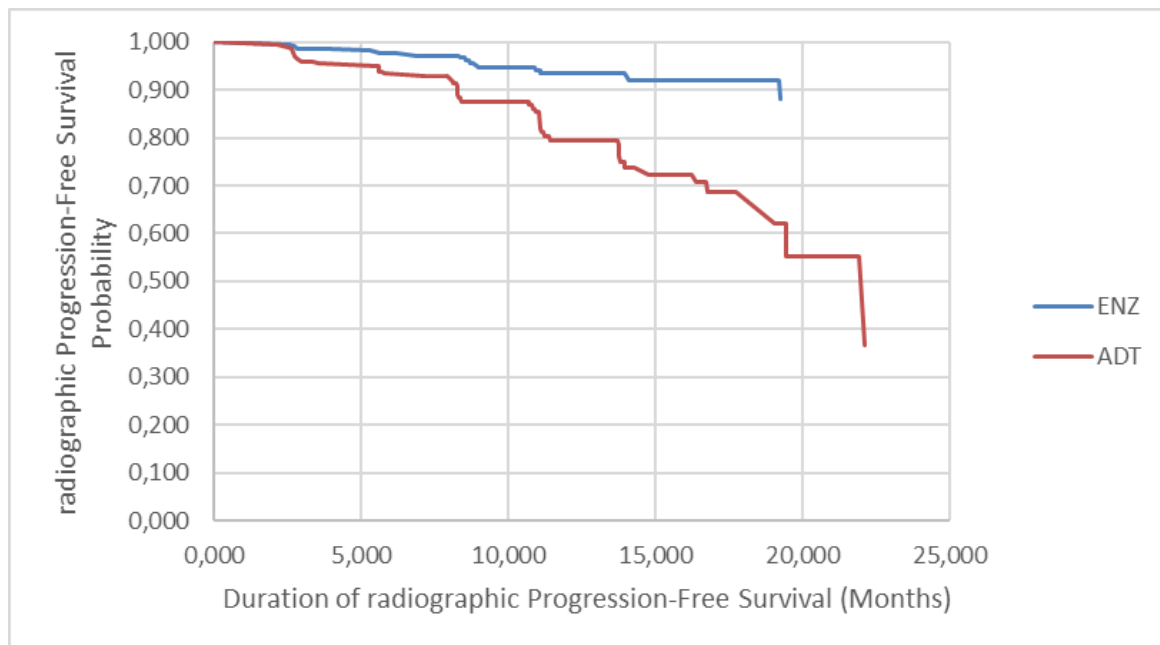
Rysunek 15.

Krzywe KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w grupie chorych stosujących ENZ oraz ADT – populacja chorych z dużą objętością choroby



Rysunek 16.

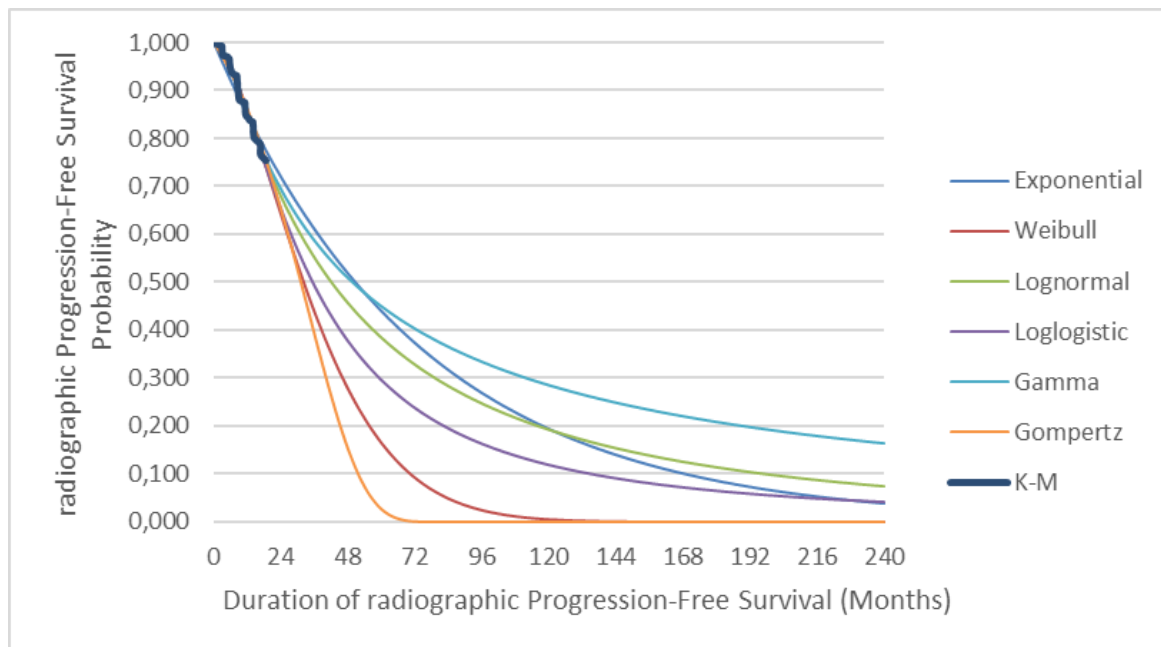
Krzywe KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w grupie chorych stosujących ENZ oraz ADT – populacja chorych z małą objętością choroby



Przedstawione powyżej dane w przypadku wszystkich subpopulacji pochodzą z badania *ARCHES*. W modelu dane KM stanowią podstawową informację wykorzystaną do modelowania parametrów rPFS chorych stosujących ENZ oraz ADT.

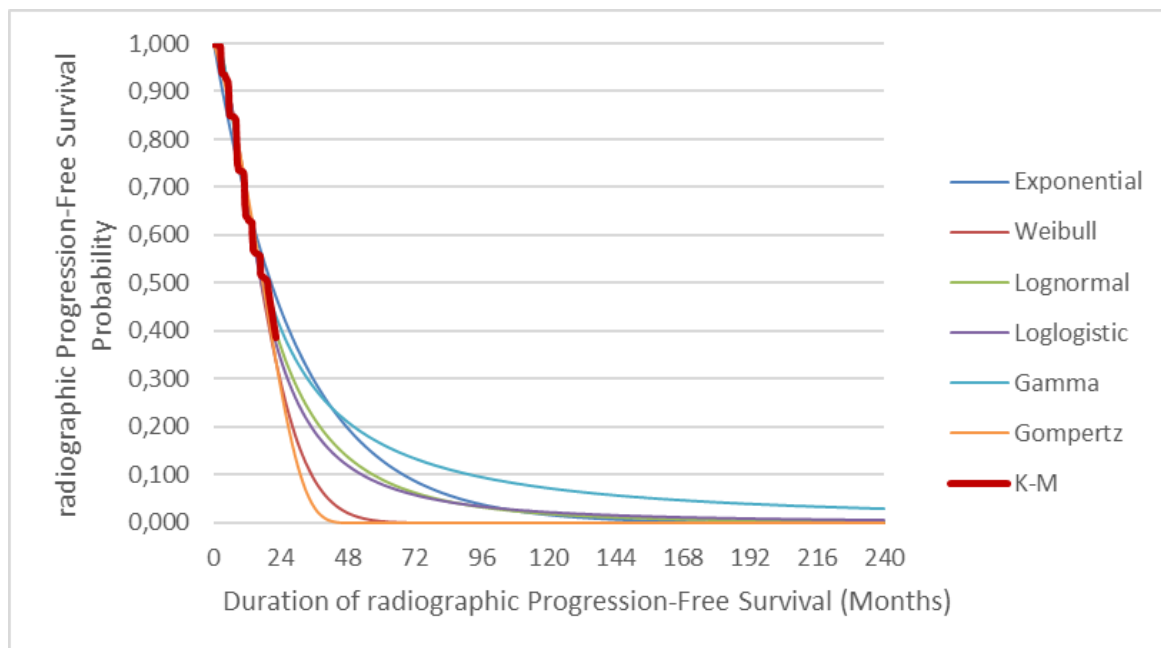
Rysunek 17.

Krzywa KM dla ENZ+ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – populacja ogólna



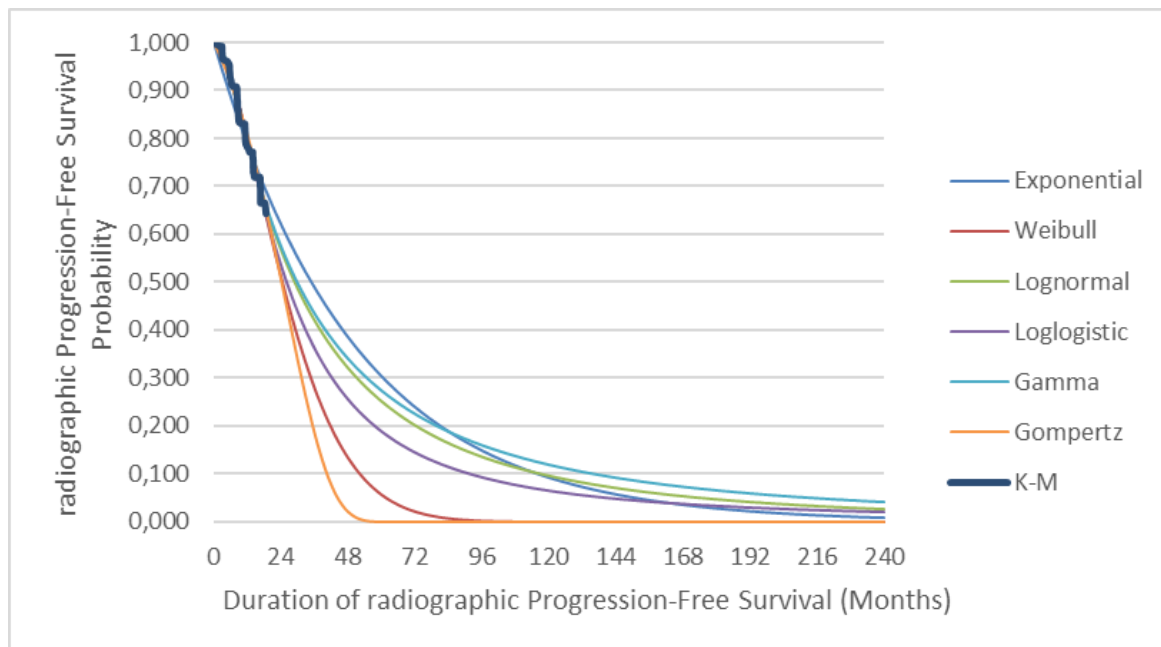
Rysunek 18.

Krzywa KM dla ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – populacja ogólna



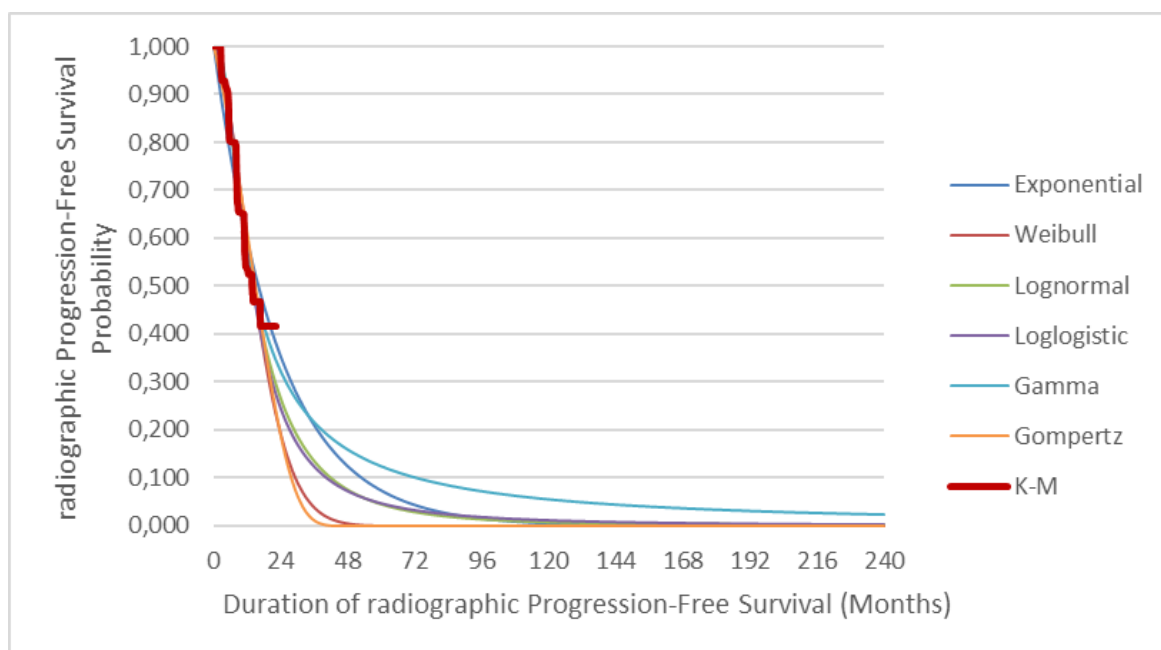
Rysunek 19.

Krzywa KM dla ENZ+ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – populacja chorych z dużą objętością choroby



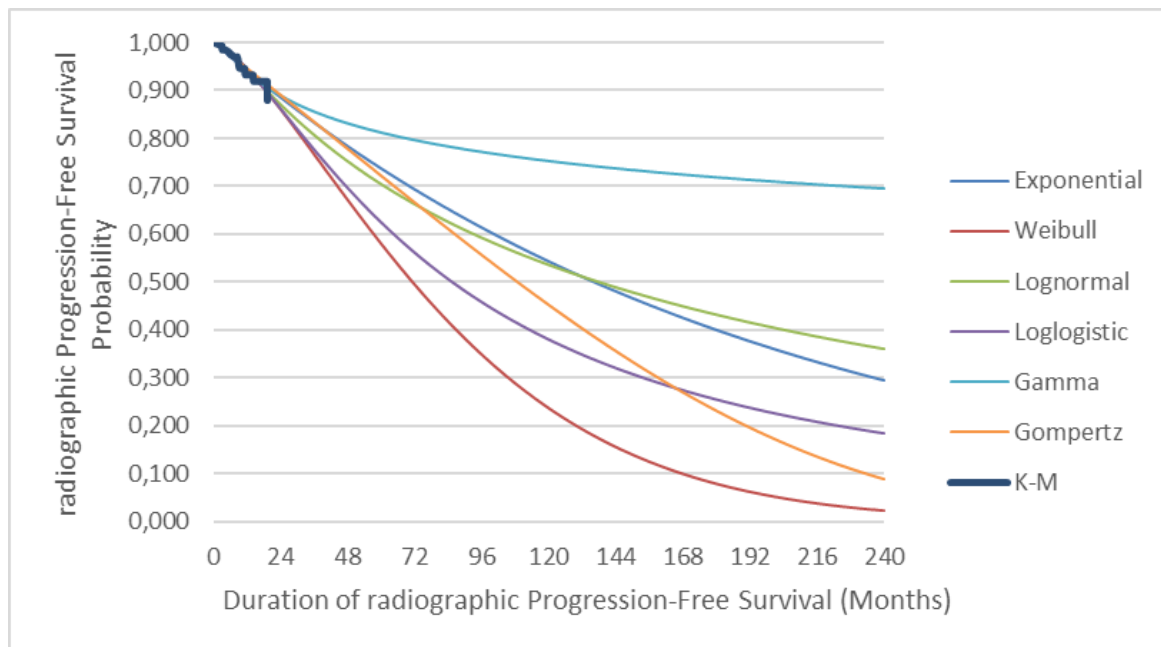
Rysunek 20.

Krzywa KM dla ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – populacja chorych z dużą objętością choroby



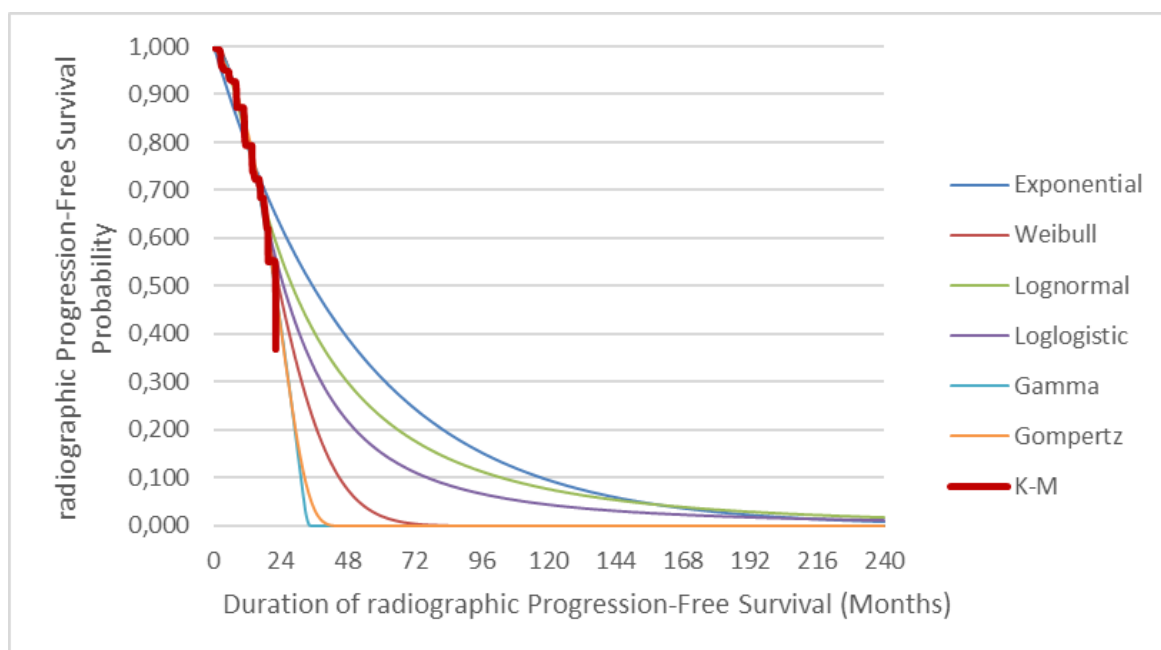
Rysunek 21.

Krzywa KM dla ENZ+ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – populacja chorych z małą objętością choroby



Rysunek 22.

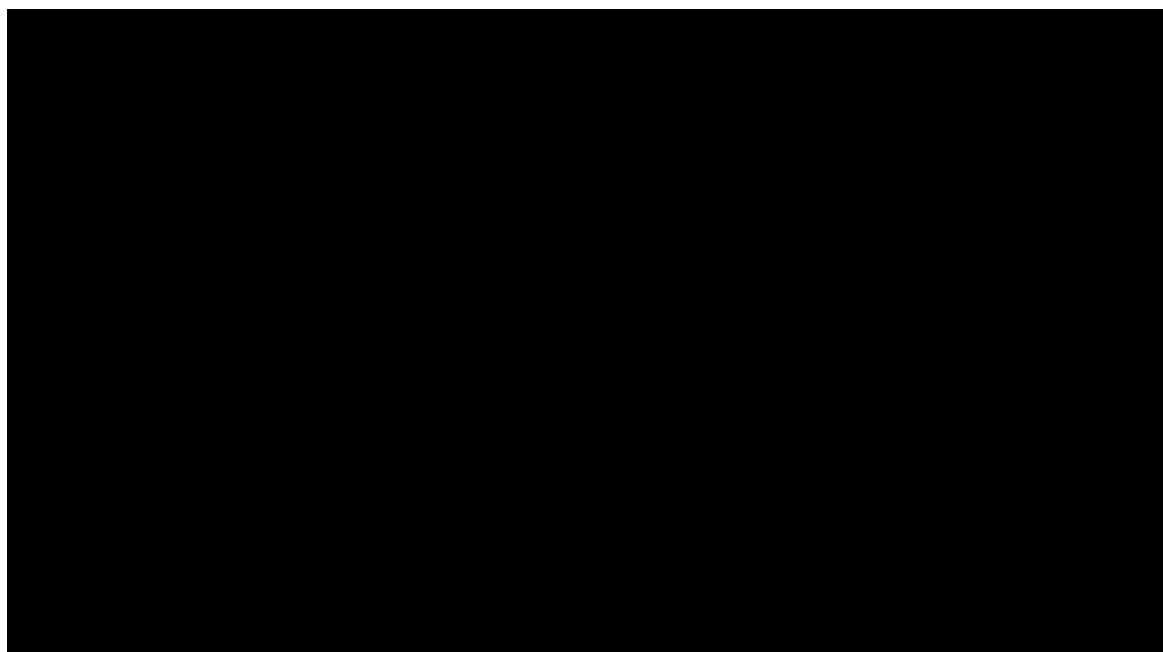
Krzywa KM dla ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – populacja chorych z małą objętością choroby



Krzywe rPFS dla pozostałych komparatorów: DOC, RT zostały odtworzone z odpowiadających poszczególnym subpopulacjom krzywych z ramienia ADT z uwzględnieniem wartości HR uzyskanych na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej (ADT stanowiło referencję dla wyników HR), której wyniki przedstawiono w rozdziale 17.3. Poniższe wykresy prezentują krzywe KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w grupie chorych z ramienia DOC oraz RT w analizowanych subpopulacjach chorych. Dodatkowo na wykresach przedstawiono krzywe dopasowane do danych KM z ramienia ENZ oraz ADT dla rozkładu uwzględnionego w analizie podstawowej: w populacji ogólnej i populacji chorych z dużą oraz małą objętością choroby wykorzystano rozkład Log-normalny. Pozostałe warianty rozkładów były testowane w ramach analizy wrażliwości.

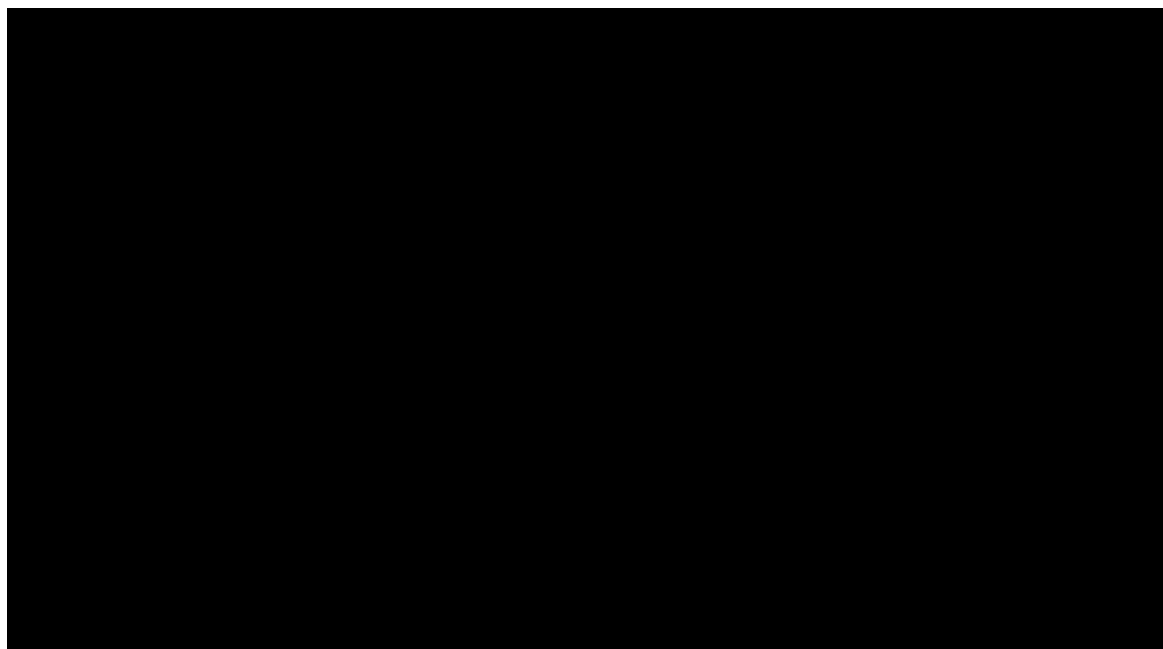
Rysunek 23.

Krzywe KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w grupie chorych stosujących porównywane technologie – populacja ogólna



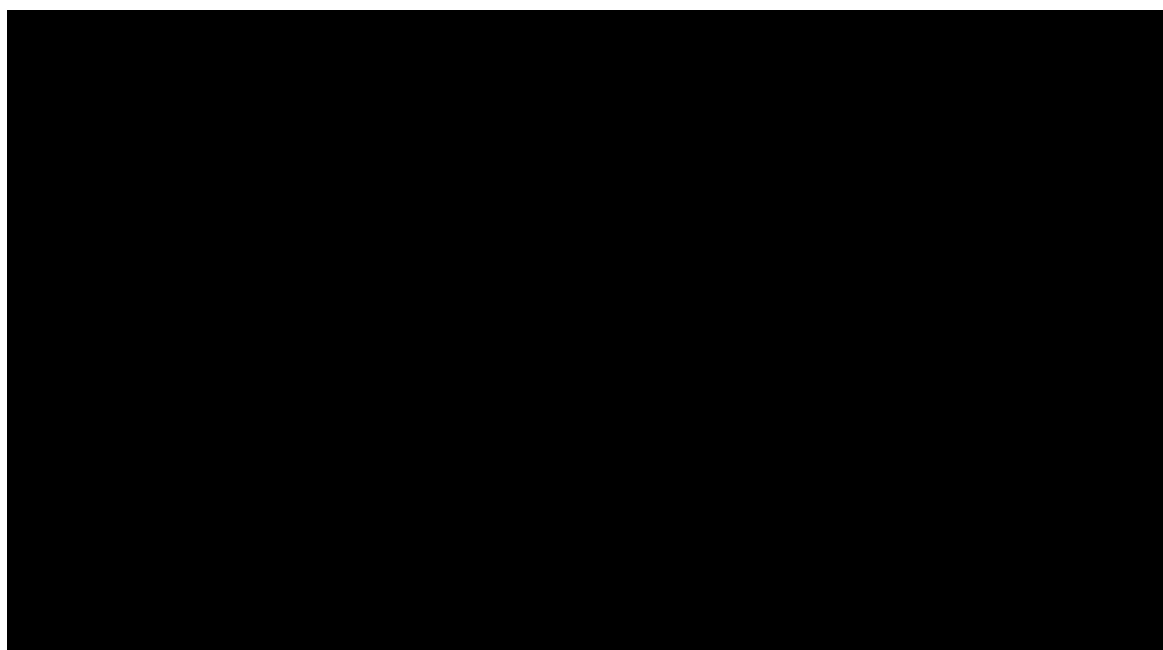
Rysunek 24.

Krzywe KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w grupie chorych stosujących porównywane technologie – populacja chorych z dużą objętością choroby



Rysunek 25.

Krzywe KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w grupie chorych stosujących porównywane technologie – populacja chorych z małą objętością choroby



7.6. Dyskontowanie

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

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

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty kolejnych linii leczenia;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty opieki paliatywnej i terminalnej;
- koszty zdarzeń związanych z układem kostnym;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Sprawozdania NFZ oraz Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie rehabilitacja, Zarządzenie opieka paliatywna*].

8.1. Koszt leków

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

8.1.1. Dawkowanie leków

ENZALUTAMID

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xtandi™* określono, że w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn enzalutamid podawany jest w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej 160 mg (cztery tabletki/kapsułki po 40 mg).

DEPRYWACJA ANDROGENOWA

Zgodnie z tym iż chorzy mogą kontynuować leczenie hormonalne, uwzględniono stosowanie przez chorych analogów lub antagonistów LHRH. W analizie przyjęto, że 100% chorych w czasie leczenia ENZ, DOC, RT kontynuowało leczenie jedną z następujących substancji czynnych: goserelina, leuprorelina, triptorelina lub degarelik.

W danym wskazaniu, powyższe substancje są obecnie refundowane w ramach *Wykazu leków refundowanych* i wydawane są świadczeniobiorcom za odpłatnością ryczałtową. Dawkowanie leuproreliny, triptoreliny i gosereliny ustalono na podstawie ChPL poszczególnych leków [*ChPL Reseligo, ChPL Xanderla, ChPL Zoladex, ChPL Zoladex LA, ChPL Eligard, ChPL Leuprostin, ChPL Diphereline SR*], natomiast DDD degarelikosu przyjęto na podstawie *Dawkowania WHO degarelikosu*.

DOCETAKSEL

Docetaksel jest podawana w dawce 75 mg/m² raz na trzy tygodnie. Zgodnie z wytycznymi *NICE Docetaxel 2006* przyjęto, że leczenie docetakselem może trwać maksymalnie 10 cykli³ 21-dniowych.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 2.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Średnia dzienna dawka leku (mg)
Enzalutamid	160,00
Goserelinum	0,13
Leuprorelinum	Indywidualne dawkowanie dla każdego opakowania opracowane na podstawie zapisów ChPL dla analizowanych prezentacji tych leków.
Triptorelinum	0,12
Degarelixum	2,70
Docetaxel	7,18

8.1.2. 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.

Cenę zbytu netto enzalutamidu otrzymano od Wnioskodawcy, wynosi ona 12 312,00 PLN [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto.

³ Nie należy mylić z cyklami występującymi w modelu wykorzystanym w analizie ekonomicznej, w którym cykle miały długość jednego miesiąca

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

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. Udziały rynkowe poszczególnych substancji uwzględnione w analizie oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ*. Szczegółowe informacje na temat oszacowania tych wartości zebrane zostały w modelu będącym nieodłączną częścią niniejszej analizy. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 5.).

DOCETAKSEL

Docetaksel jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii. W oszacowaniach uwzględniono koszt docetakselu na podstawie danych zawartych w *Komunikacie DGL*.

Tabela 3.
Koszt docetakselu uwzględniony w analizie (PLN)

Substancja	Koszt 1 mg (PLN)	Koszt dzienny (PLN)
Docetaksel	0,78	5,59

Należy również pamiętać, że docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. Z tego względu w analizie uwzględniono koszty hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie, której wysokość oszacowano na 557,00 PLN zgodnie z *Zarządzeniem chemioterapia*.

RADIOTERAPIA

Koszt radioterapii oszacowano na podstawie wycen kosztowych z *Zarządzenia leczenie szpitalne*. Przyjęto, że średni koszt stosowania radioterapii będzie stanowiła średnia ze

świadczeń teleradioterapii i brachyterapii. Szczegółowe zestawienie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Koszt radioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średni koszt teleradioterapii	Koszt teleradioterapii / brachyterapii	Koszt radioterapii
5.07.01.0000011	Teleradioterapia	17 468,00			
5.07.01.0000012	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	16 389,00	16 252,00	16 252,00	15 784,00
5.07.01.0000013	Teleradioterapia 3D - niekoplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT)	14 899,00			
5.07.01.0000061	Brachyterapia 3D "real time"	15 316,00	n/d	15 316,00	

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 5.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna
Enzalutamid bez RSS	Xtandi, 40 mg, 112 kapsułek/tabletek	12 312,00	13 296,96	13 961,81	n/d
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 10.8 mg	442,00	477,36	501,23	525,64
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	140,00	151,20	158,76	175,20
Goserelinum	Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	140,00	151,20	158,76	175,20
Goserelinum	Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10.8 mg	420,00	453,6	476,28	500,69
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	215,00	232,20	243,81	260,25

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna
Goserelinum	Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg	716,32	773,63	812,31	836,72
Leuprorelinum	Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22.5 mg	553,87	598,18	628,09	653,34
Leuprorelinum	Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 045,12	1 128,73	1 185,17	1 223,19
Leuprorelinum	Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7.5 mg	236,79	255,73	268,52	285,27
Leuprorelinum	Leuprostin, implant, 3.6 mg	176,00	190,08	199,58	216,33
Leuprorelinum	Leuprostin, implant, 5 mg	478,90	517,21	543,07	568,33
Triptorelinum	Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11.25 mg	518,00	559,44	587,41	612,67
Triptorelinum	Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3.75 mg	250,00	270,00	283,50	299,94
Degarelixum	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 120 mg	1 385,45	1 496,29	1 571,10	1 619,24
Degarelixum	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 80 mg	461,77	498,71	523,65	549,24

8.2. Koszt leków w kolejnych liniach leczenia

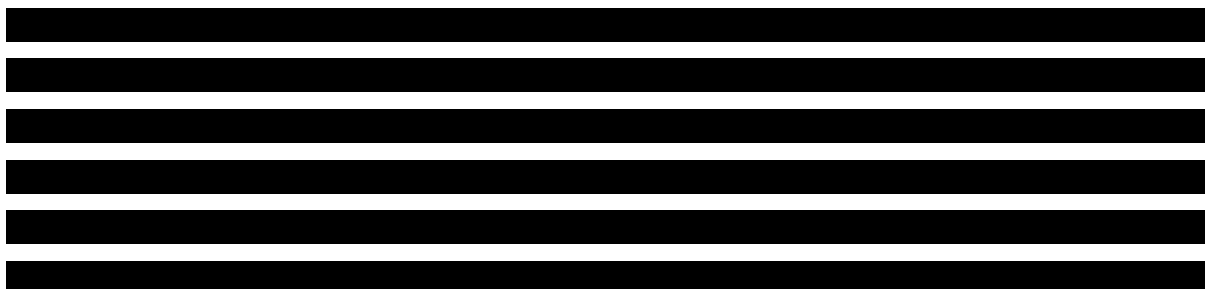


Tabela 6.
Odsetki stosowanych terapii w kolejnych liniach leczenia uwzględnionych w modelu

Poniżej przedstawiono wyceny leków, które nie zostały opisane w ramach pierwszej linii leczenia.

KOSZT ABIRATERONU

Octan abirateronu jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Charakterystykę kosztową tego leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Charakterystyka kosztowa leku Zytiga (PLN)

Substancja	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Abirateron	13 392,00	14 061,60	14 061,60

Dawkowanie leku przyjęto zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia raka gruczołu krokowego*, tj. 1000 mg podawane raz na dobę. Dodatkowo, w analizie wrażliwości przetestowano koszt oszacowany na podstawie *Sprawozdania NFZ i danych refundacyjnych NFZ*.

KOSZT BIKALUTAMIDU

Bikalutamid jest obecnie finansowany w ramach katalogu chemioterapii i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Charakterystykę kosztową tego leku przedstawiono w tabeli poniżej. Koszt 1 mg opracowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych* i zważono udziałami stosowanych prezentacji leku. Odsetek chorych którzy stosują bicalutamid opracowano na [redacted] [Analiza problemu decyzyjnego].

Tabela 8.
Charakterystyka kosztowa bicalutamidu (PLN)

Substancja	Koszt 1 mg (PLN)	Średnia dzienna dawka
Bicalutamid	0,02	50 mg

Dawkowanie leku przyjęto zgodnie z zapisami *ChPL Bicalutamide Polpharma*, tj. 50 mg dziennie.

KOSZT RADIUM-223

Radium-223 jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Charakterystykę kosztową tego leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Charakterystyka kosztowa leku Xofigo (PLN)

Substancja	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Radium dichloridum Rad-223	20 335,32	21 352,09	21 352,09

Dawka produktu leczniczego Xofigo to 55 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach. Dodatkowo, w analizie wrażliwości przetestowano koszt oszacowany na podstawie danych ze *Sprawozdania NFZ i danych refundacyjnych NFZ*.

8.3. Koszt leczenia wspomagającego

Leczenie wspomagające stosowane oraz odsetki chorych stosujących odpowiednie leczenie wspomagające przez chorych określono na podstawie publikacji danych z *NICE Enzalutamide 2021*. Chorzy w badaniu stosowali leki przeciwhistaminowe, blokery receptora H2, leki przeciwwymiotne, kortykosteroidy, czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) oraz bifosfoniany. Dokładne zestawienie tych odsetków przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Odsetek chorych stosujących poszczególne leki, bądź świadczenia w ramach leczenia wspomagającego

Terapia	ADT	ENZ	DOC	RT	ABI	RAD-223	BSC
ADT	n/d	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Leki przeciwhistaminowe	8%	9%	100%	100%	9%	100%	0%
Blokery receptora H2	4%	5%	100%	100%	5%	100%	0%
Leki przeciwwymiotne	6%	5%	100%	100%	5%	100%	0%
Kortykosteroidy (prednizon)	4%	4%	100%	100%	100%	100%	0%
G-CSF	0%	0%	25%	25%	0%	25%	0%
Bifosfoniany (kwas zoledronowy)	4%	4%	47%	47%	4%	47%	0%

8.3.1.1. Dawkowanie leków

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

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

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

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

Refundowanym lekiem przeciwwymiotnym jest ondansetron, dostępny w ramach katalogu chemioterapii. Dawkowanie przyjęto zgodne z *ChPL Atossa*. Założono, że dawka leku będzie wynosiła 8 mg dwa razy dziennie przez 5 dni.

Refundowanym czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) jest filgrastym. Leki zawierające tę substancję dostępne są w ramach *Wykazu leków refundowanych* w ramach chemioterapii. Na podstawie danych z badania *PREVAIL* określono dawkowanie, na poziomie 300 µg dziennie przez 14 dni.

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

W poniższej tabeli zaprezentowano podsumowanie dawkowania leków uwzględnionych w analizie.

Tabela 11.
Dawkowanie leków w ramach terapii BSC, uwzględnione w analizie

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Średnie dawkowanie leku w ujęciu tygodniowym (mg)
Kwas zoledronowy	4,00	1,33

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

8.3.1.2. Ceny leków

Wszystkie leki, dla których w powyższym rozdziale (rozdział 8.3.1.1.) określono dawkowanie, są obecnie finansowane w ramach *Wykazu leków refundowanych*. W oszacowaniach uwzględniono koszt ważony udziałem leków na rynku refundacyjnym w przeliczeniu za 1 mg substancji na podstawie *danych refundacyjnych NFZ*. Obliczenia przedstawiono w załączonym kalkulatorze. Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt dzienny oraz w cyklu stosowania poszczególnych substancji.

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

Tabela 12.

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

	Koszt dzienny		Koszt w cyklu miesięcznym	
	Wspólna	NFZ	Wspólna	NFZ
ADT	6,97	6,39	212,08	194,64
Blokery receptora H2 (ranitydyna)	0,07	0,04	2,12	1,35
Leki przeciwwymiotne (ondansetron)	1,35	1,35	40,95	40,95
Korytkosteroidy (prednizon)	0,79	0,59	24,07	18,02
G-CSF (filgrastim)	39,27	39,27	1 195,17	1 195,17
Kwas zoledronowy	4,48	4,48	136,47	136,47

Zatem podsumowując, w analizie uwzględniono różne wyceny BSC w zależności od etapu terapii chorego zgodnie z przedstawionymi odsetkami chorych stosujących konkretne technologie w ramach BSC (**Tabela 10.**) oraz ich wycen (**Tabela 12.**). Miesięczne koszty terapii BSC uwzględnione w analizie w perspektywie NFZ oraz wspólnej przedstawia poniższa tabela.

Tabela 13.
Miesięczne koszty leczenia wspomagającego w zależności od etapu terapii chorego, uwzględnione w analizie

Rodzaj terapii	Koszt BSC w cyklu (miesięcznym) w perspektywie NFZ (PLN)	Koszt BSC w cyklu (miesięcznym) w perspektywie wspólnej (PLN)
ADT	12,50	12,79
ENZ	203,39	221,08
DOC	618,17	642,42
RT	618,17	642,42
ABI	220,74	244,25
Rad-223	618,17	642,42
BSC	194,64	212,08

8.4. Koszt monitorowania związanego ze stanem choroby

Na podstawie danych z badania *NICE Enzalutamide 2021* określono częstotliwości wykonywanych wizyt i badań wskazanych u chorych w ramach monitorowania stanu zdrowia. Częstotliwości wykonywanych świadczeń zostały zróżnicowane ze względu na stan:

- Leczenie ENZ;
- Leczenie ADT (w stanie mHSPC i po progresji);
- Leczenie ABI;
- Leczenie DOC;
- Leczenie RT;
- Leczenie Rad-223

W ramach każdego ze stanów możliwe było stosowanie poniższych świadczeń:

- Diagnostyka w programie lekowym/ocena skuteczności chemioterapii;
- Wizyta ambulatoryjna;
- Wizyta pielęgniarki;
- Tomografia komputerowa;
- Rezonans magnetyczny;
- Elektrokardiogram;
- Ultradźwięki;

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

Częstość i odsetek chorych stosujących powyższe świadczenia w poszczególnych stanach choroby pochodzą z raportu *NICE Enzalutamide 2021*. Częstości i odsetki te zostały szczegółowo rozpisane w dołączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym. Dla uproszczenia w niniejszym dokumencie przedstawiono tylko wycenę niniejszych świadczeń. Ponadto w ramach wyceny kosztu monitorowania uwzględniono również koszt podania poszczególnych substancji.

KOSZT DIAGNOSTYKI PROGRAMU LEKOWEGO I OCENY SKUTECZNOŚCI CHEMIOTERAPII

W analizie podstawowej w związku z tym, że leczenie chorych w analizowanym wskazaniu za pomocą ENZ, ABI oraz Rad-223 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 lekowe* roczny ryczałt takiej diagnostyki wynosi 2 758,08 PLN. Koszt jest finansowany przez płatnika publicznego (jednakowy w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej). W przypadku leczenia za pomocą DOC chorzy poddawani są ocenie skuteczności chemioterapii. Zgodnie z *Zarządzeniem chemioterapia* roczny ryczałt takiej oceny wynosi 1 622,40 PLN (przy założeniu, że ocena będzie wykonywana średnio raz na dwa miesiące). W analizie wrażliwości przyjęto, iż koszt diagnostyki w programie lekowym lub oceny skuteczności chemioterapii będzie rozliczany w oparciu o dane dotyczące monitorowania z badania *NICE Enzalutamide 2021*.

W przypadku leczenia za pomocą ADT w analizie podstawowej jak i analizie wrażliwości koszt monitorowania związanego ze stanem choroby wyznaczono w oparciu o dane dotyczące monitorowania z badania *NICE Enzalutamide 2021*.

KOSZT KONSULTACJI LEKARSKIEJ

W analizie przyjęto, że jednorazowy koszt porady ambulatoryjnej chorego leczonego w ramach programu lekowego będzie rozliczany w ramach świadczenia: *przyjęcie pacjenta w trybie*

ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. Zgodnie z Zarządzeniem programy lekowe koszt takiej wizyty wynosi 108,16 PLN. Dla terapii Rad-223 uwzględniono wycenę świadczenia: przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichlorku radu Ra-223, którego koszt wynosi 600,00 PLN. Natomiast koszt porady lekarskiej dla chorych w trakcie leczenia ADT i RT będzie rozliczane w ramach świadczenia: W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, której koszt wynosi 75,00 PLN. A chorzy otrzymujący terapię docetakselem w ramach świadczenia: podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii, którego koszt wynosi 181,00 PLN.

KOSZT WIZYTY PIELEŃNIARKI

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

TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA

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

ELEKTROKARDIOGRAM

Koszt wykonania świadczenia zaczerpnięto z *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* i wyceniono jako świadczenie W44 Świadczenie pierwszorazowe 5-go typu. W ramach niniejszego świadczenia można wykonać procedurę: 89.522 *Elektrokardiogram z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem)*, której koszt wynosi 80,00 PLN.

ULTRADŹWIĘKI

Zgodnie z *Zarządzeniem rehabilitacja* oraz *Informatorem o umowach NFZ* koszt świadczenia z zakresu fizjoterapii ambulatoryjnej: ultradźwięki miejscowe wynosi 3,93 PLN.

SCYNTYGRAFIA CAŁEGO CIAŁA (UKŁAD KOSTNY)

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

MORFOLOGIA KRWI

Świadczenie morfologii krwi 8-parametrowej należy rozliczać w ramach świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu. W analizie zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* przyjęto, że koszt takiego świadczenia wynosi 44,00 PLN.

PRÓBY WĄTROBOWE; BADANIA FUNKCJONOWANIA NEREK

Koszt wykonania badań z zakresu oceny funkcjonowania wątroby i nerek przyjęto zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, jako koszt procedury W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, tj. 75,00 PLN.

BADANIE POZIOMU PSA

Badanie określające antygen swoisty dla stercza (PSA) całkowity zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* powinno być rozliczane w ramach procedury W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, której jednorazowy koszt wynosi 44,00 PLN.

Podsumowując, ostatecznie w analizie podstawowej przyjęto założenie, że wszystkie niezbędne świadczenia w przypadku ENZ, ABI, Rad-223 oraz DOC będą rozliczane w ramach ryczału diagnostyki programu lekowego oraz ryczału oceny skuteczności chemioterapii. W przypadku ADT oraz radioterapii wszystkie niezbędne świadczenia będą rozliczane w oparciu o dane dotyczące monitorowania z badania *NICE Enzalutamide 2021*. Tabela poniżej przedstawia miesięczne koszty monitorowania z podziałem na stany zdrowia.

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

Stan	Koszt monitorowania w cyklu (miesięcznym) (PLN)
Leczenie ADT w stanie mHSPC	234,88
Leczenie ADT po progresji	252,79
Leczenie BSC	252,79
Leczenie ENZ w stanie mHSPC	229,84
Leczenie ENZ po progresji	229,84
Leczenie ABI	229,84
Leczenie DOC	942,52
Leczenie RT	512,83
Leczenie Rad-223	229,84

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

Tabela 15.
Miesięczne koszty monitorowania chorych związane ze stanem choroby, uwzględnione w analizie wrażliwości

Stan	Koszt monitorowania w cyklu (miesięcznym) (PLN)
Leczenie ADT w stanie mHSPC	234,88
Leczenie ADT po progresji	252,79
Leczenie BSC	252,79
Leczenie ENZ w stanie mHSPC	243,89
Leczenie ENZ po progresji	261,80
Leczenie ABI	386,02
Leczenie DOC	1 535,54
Leczenie RT	512,83
Leczenie Rad-223	1 273,77

8.5. Koszt opieki terminalnej

W analizie przyjęto, że chorzy przez ostatnie 3 miesiące życia będą otrzymywać opiekę terminalną związaną z zaawansowanym stanem ich choroby. Świadczenia z zakresu opieki terminalnej i hospicyjnej wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem opieka paliatywna i hospicyjna*. Na podstawie raportu *NICE Enzalutamide 2014* przyjęto, że 50% chorych średnio przebywa 14 dni w hospicjum stacjonarnym, a 50% w oddziale medycyny paliatywnej. W Polsce oba pobyty rozliczane są tak samo, natomiast koszt jest zróżnicowany ze względu na sposób żywienia chorych. Zatem ostatecznie w analizie jako dzienny koszt opieki paliatywnej uznano średnią z 3 świadczeń: osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo i jej wartość wynosi 443,08 PLN.

8.6. Zdarzenia niepożądane

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

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

Zdarzenia niepożądane, które zostały uwzględnione w analizie wraz z częstością ich występowania zostały przedstawione w arkuszu kalkulacyjnym stanowiącym nieodłączony element niniejszej analizy.

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

8.6.1. Radioterapia kości

Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych *NICE 2014*, radioterapię w przypadku zaawansowanego raka prostaty stosuje się do zmniejszenia raka w miejscu, gdzie naciska na

nerwy oraz zatrzymania jego rozprzestrzeniania się, by dać czas kościom na regenerację i wzmocnienie. W takim celu stosuje się dwa typy radioterapii: teleradioterapię oraz terapię radioizotopową, które określa się mianem radioterapii paliatywnej. Radioterapia ta nie ma za zadanie wyleczyć nowotworu.

Wycenę radioterapii określono na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne* oraz założenia, że 50% pacjentów przyjmie teleradioterapię, natomiast pozostałe 50% otrzyma terapię radioizotopową. W przypadku terapii radioizotopowej brano pod uwagę świadczenia ze wskazaniem leczenia przeciwbólowego radioizotopami zmian przerzutowych do kości, natomiast w przypadku teleradioterapii liczone średnią z dostępnych zabiegów w zakresie teleradioterapii, z wyłączeniem teleradioterapii radykalnej oraz teleradioterapii skóry. Ponadto w ramach wyceny radioterapii kości uwzględniono również koszt świadczenia *zakwaterowanie do teleradioterapii / protonoterapii*. Średni koszt radioterapii kości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Średni koszt radioterapii kości

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

8.6.2. Operacja kości

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

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

Tabela 17.
Średni koszt operacji kości

Zdarzenie niepożądane	Średni koszt z perspektywy NFZ (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej (PLN)
Operacja kości	7 341,83	7 341,83

8.6.3. Zespół ucisku rdzenia kręgowego

Zespół ucisku rdzenia kręgowego (ZURK) występuje u chorych na nowotwory złośliwe w stadium zaawansowanym. Najczęstszą przyczynę stanowi ucisk rdzenia przez guz

przerzutowy rozwijający się w trzonie kręgu, rzadziej w tkankach przykręgosłupowych albo w oponach mózgowo-rdzeniowych lub przez guz rdzenia.

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

W postępowaniu doraźnym stosujemy opioidy, w celu zwalczania bólu oraz kortykoterapię. Deksametazon stosuje się początkowo w dużych dawkach, w zależności od nasilenia objawów i efektu leczenia, od 16 do 32 mg i.v. ze stopniową ich redukcją. Stosuje się je w uzupełnieniu leczenia chirurgicznego lub radioterapii, rzadko jako jedyną metodę leczenia. W analizie uwzględniono początkowe, domięśniowe podanie deksametazonu w dawce 24 mg oraz następnie tygodniowe przyjmowanie doustnych tabletek w dawce 10 mg na dobę.

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

Tabela 18.
Średni koszt leczenia ZURK

Zdarzenie niepożądane	Średni koszt z perspektywy NFZ (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej (PLN)
Zespół ucisku rdzenia kręgowego	8 497,25	8 506,23

8.6.4. Patologiczne złamania kości

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

Nawet u chorego ze złamaniem patologicznym możliwe i wskazane jest częściowe lub doszczętne wycięcie przerzutu i zespolenie operacyjne oraz ewentualnie późniejsza radioterapia lub wycięcie przerzutu z endoprotezoplastyką. Dlatego też, koszt leczenia patologicznego złamania kości przyjęto w analizie taki sam jak koszt operacji kości, tj. 7 341,83 PLN w perspektywie wspólnej oraz płatnika publicznego.

8.6.5. Obniżka użyteczności chorych związana ze zdarzeniami niepożądanymi

Stan jakości życia chorych na raka prostaty bez przerzutów zazwyczaj jest oceniany jako dobry. Pogarszająca się choroba, przerzuty do kości oraz towarzyszące terapiom zdarzenia niepożądane, mogą znacząco pogorszyć jakość życia pacjenta. Dlatego też w analizie uwzględniono spadek jakości życia towarzyszący wystąpieniu konkretnych zdarzeń niepożądanych. Wartości wraz z założeniami przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym.

8.6.6. Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

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

Tabela 19.

Średnie koszty działań niepożądanych i SRE uwzględnione w poszczególnych stanach

Stan	Średni koszt z perspektywy NFZ (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej (PLN)
mHSPC	75,00	75,00
Po progresji	75,00	75,00
SRE mHSPC-PD1 (ENZ, DOC, RT, ABI, Rad-223)	8 238,48	8 240,00
SRE mHSPC-PD1 (ADT)	8 314,22	8 315,69
SRE PD2-PD3	8 352,71	8 354,47

8.7. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej dla obu wersji: z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS, zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 21.
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
Początkowy wiek chorych (liczba lat)	70,00	n/d		n/d	ARCHES
Waga chorego (kg)	81,26	n/d		n/d	ARCHES
Próg opłacalności (PLN)	166 758,00	n/d		n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Horyzont czasowy (w latach)	20,00	min	5,00	W wariacie alternatywnym testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie odpowiednio 5-letniego oraz 30-letniego horyzontu czasowego.	Rozdział 4.
		max	30,00		

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
Wariant wyników NMA	Wariant uwzględniający badanie GETUG-AFU 15, punktem końcowym definiującym progresję jest rPFS	alter	Wariant bez badania GETUG-AFU 15, punkt końcowy definiujący progresję - rPFS	W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa zastosowanie alternatywnych wariantów wyników NMA.	Rozdział 17.3.
		alter	Wariant z badaniem GETUG-AFU 15, punkt końcowy definiujący progresję – MPFS		
		alter	Wariant bez badania GETUG-AFU 15, punkt końcowy definiujący progresję - MPFS		
Rozważana subpopulacja chorych	Populacja ogólna	alter	Populacja chorych z dużą objętością choroby	W analizie podstawowej uwzględniono populację zgodną z wnioskiem refundacyjnym, tj. populację ogólną. W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa zmiana rozważanej populacji z ogólnej na odpowiednio populację z dużą oraz małą objętością choroby (w której jest rozważany dodatkowy komparator w postaci RT). Wykorzystane do modelowania skuteczności dane KM oraz wyniki NMA determinowane są przez wybór określonej subpopulacji. Krzywe parametryczne dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby zaprezentowano w rozdziale 7.4 oraz 7.5. Z kolei wyniki NMA przedstawiono w rozdziale 17.3.	Założenie
		alter	Populacja chorych z małą objętością choroby		

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
Źródło danych dla przeżycia całkowitego chorych	Łączne dane KM z badania ARCHES i ENZAMET oraz publikacji Vaishampayan 2021	alter	Dane KM z badania ARCHES	W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa zastosowanie alternatywnych źródeł danych dla przeżycia całkowitego chorych.	Badanie ARCHES i ENZAMET, publikacja Vaishampayan 2021
		alter	Dane KM z badania ENZAMET		
Źródło danych dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby	Dane KM z badania ARCHES	alter	Dane KM z badania ENZAMET	W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa zastosowanie alternatywnych źródeł danych dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby.	Badanie ARCHES i ENZAMET
		alter	Łączne dane KM z badania ARCHES i ENZAMET		
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Jakość życia chorych w stanie mHSPC	■	Zestaw 1	■	W ramach analizy podstawowej uwzględniono wartość użyteczności z badania ARCHES, gdyż w największym stopniu odzwierciedla ono analizowany problem zdrowotny (w porównaniu z publikacjami odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego). Ponadto	ARCHES, Murasawa 2019, Lloyd 2015
		Zestaw 2	■		
		Zestaw 3	■		
		Populacja high volume	■		

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
		Populacja low volume	■	<p>badanie <i>ARCHES</i> dotyczyło chorych leczonych wnioskowaną technologią, tj. enzalutamidem. W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie alternatywnych wartości użyteczności z publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego (zgodnie z <i>Wytycznymi AOTMiT</i>). W przypadku populacji ogólnej wyróżniono 3 alternatywne wartości oszacowanie na podstawie 3 różnych zestawów danych. Wartość użyteczności z zestawu 1 pochodzi z publikacji <i>Murasawa 2019</i>. Wartość użyteczności z zestawu 2 określono na podstawie badania <i>ARCHES</i>. Z kolei wartość użyteczności z zestawu 3 wyznaczono w oparciu o dane z publikacji <i>Lloyd 2015</i>. Wartości użyteczności dla populacji high volume oraz low volume określono na podstawie badania <i>ARCHES</i>.</p> <p>W przypadku wartości użyteczności z wariantu podstawowego oraz zestawu 2 źródłem danych jest badanie <i>ARCHES</i>. Rozróżnienie tych wariantów jest następujące: w analizie podstawowej przyjęto podstawową wartość użyteczności, w ramach zestawu 2 uwzględniono wartość użyteczności przed progresją rPFS.</p>	
Jakość życia chorych w stanie PD1	■	Zestaw 1	■	W analizie podstawowej uwzględniono wartość użyteczności z badania	<i>ARCHES</i> , <i>Murasawa 2019</i> ,
		Zestaw 2	■		

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	
		Zestaw 3	█	<p><i>ARCHES</i>, gdyż w największym stopniu odzwierciedla ono analizowany problem zdrowotny (w porównaniu z publikacjami odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego). Ponadto badanie <i>ARCHES</i> dotyczyło chorych leczonych wnioskowaną technologią, tj. enzalutamidem. W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie alternatywnych wartości użyteczności z publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego (zgodnie z <i>Wytycznymi AOTMiT</i>). W przypadku populacji ogólnej wyróżniono 3 alternatywne wartości oszacowanie na podstawie 3 różnych zestawów danych. Wartość użyteczności z zestawu 1 pochodzi z publikacji <i>Murasawa 2019</i>. Wartość użyteczności z zestawu 2 określono na podstawie publikacji <i>Wolff 2012</i>. Z kolei wartość użyteczności z zestawu 3 wyznaczono w oparciu o dane z publikacji <i>Lloyd 2015</i>. Wartości użyteczności dla populacji high volume oraz low volume określono na podstawie badania <i>ARCHES</i>.</p> <p>W przypadku populacji ogólnej w wariancie podstawowym oraz populacji high volume i low volume uwzględniono wartości użyteczności dla chorych, u których nastąpiła progresja rPFS.</p>	<p><i>Wolff 2012, Lloyd 2015</i></p>
		Populacja high volume	█		
		Populacja low volume	█		
Jakość życia chorych w stanie PD2	█	Zestaw 1	█	<p>W ramach analizy podstawowej uwzględniono wartość użyteczności</p>	
		Zestaw 2	█		

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
Jakość życia chorych w stanie PD3	■	Zestaw 3	■	jako średnią z wartości użyteczności dla stanu PD1 oraz PD3. W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie alternatywnych wartości użyteczności z publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego (zgodnie z <i>Wytocznymi AOTMiT</i>). W przypadku populacji ogólnej wyróżniono 3 alternatywne wartości oszacowanie na podstawie 3 różnych zestawów danych. Wartość użyteczności z zestawu 1 pochodzi z publikacji <i>Murasawa 2019</i> . Wartość użyteczności z zestawu 2 określono na podstawie publikacji <i>Wolff 2012</i> . Z kolei wartość użyteczności z zestawu 3 wyznaczono w oparciu o dane z publikacji <i>Lloyd 2015</i> . Wartości użyteczności dla populacji high volume oraz low volume wyznaczono jako średnie z odpowiadających poszczególnym subpopulacjom wartości użyteczności dla stanu PD1 oraz PD3.	<i>Murasawa 2019, Wolff 2012, Lloyd 2015</i>
		Populacja high volume	■		
		Populacja low volume	■		
		Zestaw 1	■		
Jakość życia chorych w stanie PD3	■	Zestaw 2	■	W analizie podstawowej uwzględniono wartość użyteczności z badania <i>AFFIRM</i> , gdyż w największym stopniu odzwierciedla ono analizowany problem zdrowotny (w porównaniu z publikacjami odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego). Ponadto	<i>AFFIRM, Murasawa 2019, Wolff 2012, Lloyd 2015</i>
		Zestaw 3	■		
		Populacja high volume	■		

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
		Populacja low volume	■	<p>badanie <i>AFFIRM</i> dotyczyło chorych leczonych wnioskowaną technologią (enzalutamidem) po zastosowaniu chemioterapii, co odpowiada stanowi PD3 w niniejszej analizie. W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie alternatywnych wartości użyteczności z publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego (zgodnie z <i>Wytycznymi AOTMiT</i>). W przypadku populacji ogólnej wyróżniono 3 alternatywne wartości oszacowanie na podstawie 3 różnych zestawów danych. Wartość użyteczności z zestawu 1 pochodzi z publikacji <i>Murasawa 2019</i>. Wartość użyteczności z zestawu 2 określono na podstawie publikacji <i>Wolff 2012</i>. Z kolei wartość użyteczności z zestawu 3 wyznaczono w oparciu o dane z publikacji <i>Lloyd 2015</i>. Dla populacji high volume oraz low volume przyjęto taką samą wartość użyteczności jak dla populacji ogólnej.</p> <p>W przypadku populacji ogólnej w analizie podstawowej uwzględniono podstawową wartość użyteczności z badania <i>AFFIRM</i>.</p>	
Jakość życia w stanie End of life	■	Zestaw 1	■	<p>W ramach analizy podstawowej uwzględniono wartość użyteczności z badania <i>ARCHES</i>, gdyż w największym stopniu odzwierciedla ono analizowany problem zdrowotny (w porównaniu z publikacjami odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego). Ponadto</p>	<p><i>ARCHES, Färkkilä 2013, PREVAIL, Sandblom 2004</i></p>
		Zestaw 2	■		
		Zestaw 3	■		
		Populacja high volume	■		

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
		Populacja low volume	■	<p>badanie <i>ARCHES</i> dotyczyło chorych leczonych wnioskowaną technologią, tj. enzalutamidem. W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie alternatywnych wartości użyteczności z publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego (zgodnie z <i>Wytycznymi AOTMiT</i>). W przypadku populacji ogólnej wyróżniono 3 alternatywne wartości oszacowanie na podstawie 3 różnych zestawów danych. Wartość użyteczności z zestawu 1 pochodzi z publikacji <i>Färkkilä 2013</i>. Wartość użyteczności z zestawu 2 określono na podstawie badania <i>PREVAIL</i>. Z kolei wartość użyteczności z zestawu 3 wyznaczono w oparciu o dane z publikacji <i>Sandblom 2004</i>. Wartości użyteczności dla populacji high volume oraz low volume określono na podstawie badania <i>ARCHES</i>.</p> <p>W przypadku wariantu podstawowego, zestawu 2 oraz populacji high volume i low volume uwzględniono wartości użyteczności z ostatniej oceny chorych przed śmiercią.</p>	
Uwzględnienie jakości życia w stanie End of life	TAK	alter	NIE	W wariacie alternatywnym testowano brak uwzględniania schyłkowej fazy choroby.	<i>ARCHES</i>
Parametry kosztowe					
CZN Xtandi™ – wariant bez RSS	12 312,00	n/d		n/d	<i>Wykaz leków refundowanych</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
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
Miesięczne koszty monitorowania chorych związane ze stanem choroby (PLN)	Stan	Koszt miesięczny	alter	Stan	Koszt miesięczny	<p>W wariancie podstawowym uwzględniono ryczałty kosztów monitorowania dla substancji stosowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii na podstawie Zarządzenia programy lekowe oraz Zarządzenia chemioterapia. W wariancie alternatywnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie monitorowania na podstawie danych z badania NICE Enzalutamide 2021. W analizie podstawowej uwzględniono wycenę monitorowania na podstawie świadczeń wycenionych z Zarządzeń Prezesa NFZ w celu odzwierciedlenia warunków polskiej praktyki klinicznej. W wariancie alternatywnym przyjęto monitorowanie na podstawie danych z badania NICE Enzalutamide 2021 (w sytuacji braku możliwości rozliczenia świadczeń na podstawie ryczałtu kosztów monitorowania dla substancji</p>
	mHSPC (ADT)	234,88		mHSPC (ADT)	234,88	
	ADT po progresji	252,79		ADT po progresji	252,79	
	Leczenie BSC	252,79		Leczenie BSC	252,79	
	mHSPC (ENZ)	229,84		mHSPC (ENZ)	243,89	
	ENZ po progresji	229,84		ENZ po progresji	261,80	
	Leczenie ABI	229,84		Leczenie ABI	386,02	
	Leczenie DOC	942,52		Leczenie DOC	1 535,54	
	Leczenie RT	512,83		Leczenie RT	512,83	
						Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie chemioterapia, NICE Enzalutamide 2021

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
	Leczenie Rad-223	229,84		Leczenie Rad-223 1 273,77	<p>stosowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii). Świadczenia jakie zostały uwzględnione w monitorowaniu przedstawiono w rozdziale 8.4. Szczegółowe dane dotyczące odsetków oraz częstości wykonywanych świadczeń z badania <i>NICE Enzalutamide 2021</i> przedstawiono w załączonym dokumencie elektronicznym stanowiącym nieodłączony element niniejszej analizy.</p>	
Koszt ABI i Rad-223 za 1 mg/kBq (PLN)	ABI – 0,47 Rad-223 – 3,24		alter	ABI – 0,22 Rad-223 – 1,19	<p>W wariancie podstawowym uwzględniono koszt abirateronu i Rad-223 z oficjalnych cen wskazywanych w <i>Wykazie leków refundowanych</i>. W wariancie alternatywnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie kosztu oszacowanego na podstawie danych <i>refundacyjnych NFZ i Sprawozdania NFZ</i>. Konsekwentnie w każdym z porównywanych ramion leczenia uwzględniono taki sam koszt ABI i Rad-223 zarówno w przypadku wariantu podstawowego jak i analizy wrażliwości.</p>	<p><i>Wykaz leków refundowanych, Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdanie NFZ</i></p>

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
Dzienny koszt opieki paliatywnej (PLN)	443,08	n/d	Dzienny koszt opieki paliatywnej oszacowano jako średnią z 3 świadczeń: osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym; osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo; osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo	Zarządzenie Prezesa NFZ opieka paliatywna
Średni jednorazowy koszt leczenia działań niepożądanych (PLN)	75,00	n/d	Założono, że koszt związany z działaniem niepożądanym będzie rozliczany w ramach świadczenia: W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

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

Tabela 22.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Analiza podstawowa	Wariant rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości	Źródła danych dla modelowania
Zastosowana technika modelarska	Model Markowa	Model podzielonego przeżycia	Założenie
Modelowanie przeżycia całkowitego – ramię ADT	Rozkład Weibulla	Rozkład wykładniczy	Łączne dane KM z badania ARCHES i ENZAMET oraz publikacji Vaishampayan 2021
		Rozkład log-normalny	
		Rozkład log-logistyczny	
		Rozkłada Gamma	
		Rozkład Gompertza	
Modelowanie przeżycia całkowitego – ramię ENZ	Rozkład Weibulla	Rozkład wykładniczy	Łączne dane KM z badania ARCHES i ENZAMET oraz publikacji Vaishampayan 2021
		Rozkład log-normalny	
		Rozkład log-logistyczny	
		Rozkłada Gamma	
		Rozkład Gompertza	
		Rozkład Weibulla (krzywa dla ENZ odtworzona na podstawie krzywej ADT)	
Modelowanie przeżycia całkowitego – ramię DOC	Rozkład Weibulla (krzywa dla DOC odtworzona na podstawie krzywej ADT)	Rozkład Weibulla (krzywa dla DOC odtworzona na podstawie krzywej ENZ)	Łączne dane KM z badania ARCHES i ENZAMET oraz publikacji Vaishampayan 2021, wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej
Modelowanie przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – ramię ADT	Rozkład log-normalny	Rozkład wykładniczy	Dane KM z badania ARCHES
		Rozkład Weibulla	
		Rozkład log-logistyczny	
		Rozkłada Gamma	
		Rozkład Gompertza	
Modelowanie przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – ramię ENZ	Rozkład log-normalny	Rozkład wykładniczy	Dane KM z badania ARCHES
		Rozkład Weibulla	
		Rozkład log-logistyczny	
		Rozkłada Gamma	
		Rozkład Gompertza	

[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 poniższych tabelach.

Tabela 24.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku – ENZ+ADT vs ADT

[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]

Tabela 25.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku – ENZ+ADT vs DOC+ADT

[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. Zestawienie 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 dyskonta⁴. Parametry te określono w rozdziale 8.7.

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 8.7.

⁴ 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 w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

Tabela 26.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ENZ+ADT vs ADT

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

Tabela 27.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT

[Redacted]						

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 8.7.

11.1. Analiza wartości skrajnych

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

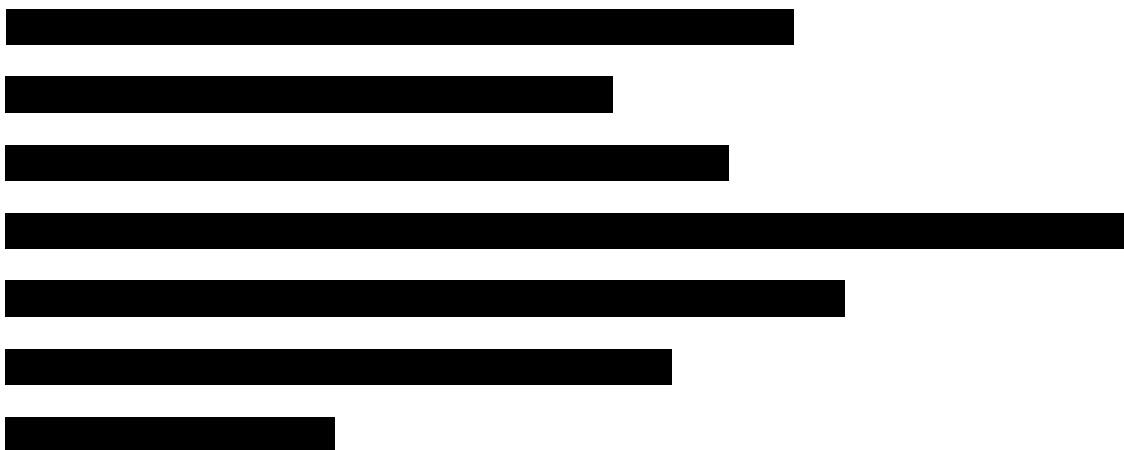
Tabela 30.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej

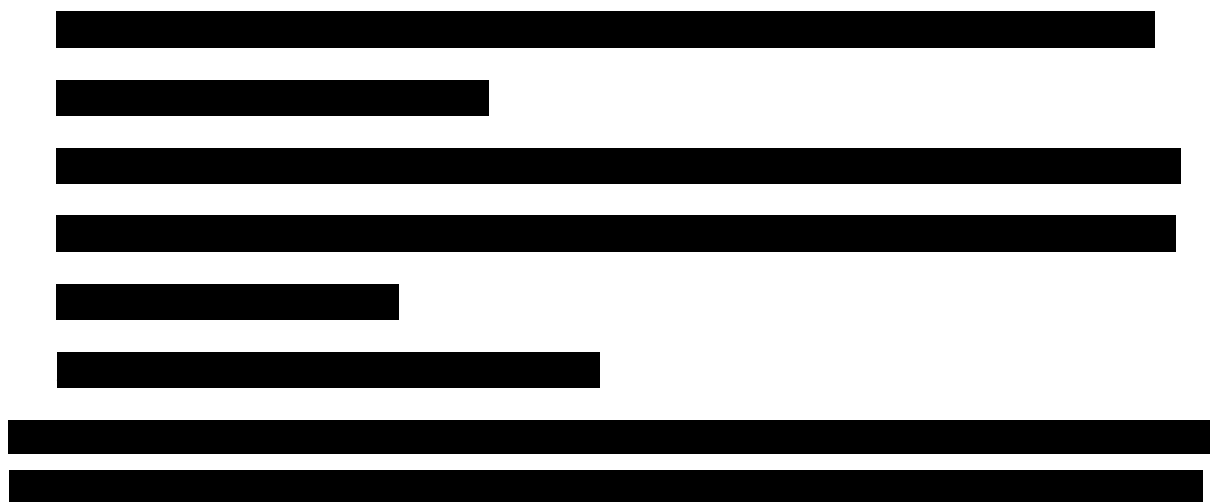
Tabela 33.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że w przypadku porównania ENZ+ADT vs ADT największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:



Z kolei dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:



12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości.

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

[Redacted text block]

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

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

Tabela 37.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – ENZ+ADT vs ADT (wariant z RSS)

Tabela 38.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – ENZ+ADT vs ADT (wariant bez RSS)

Tabela 39.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – ENZ+ADT vs DOC+ADT (wariant z RSS)

Tabela 40.

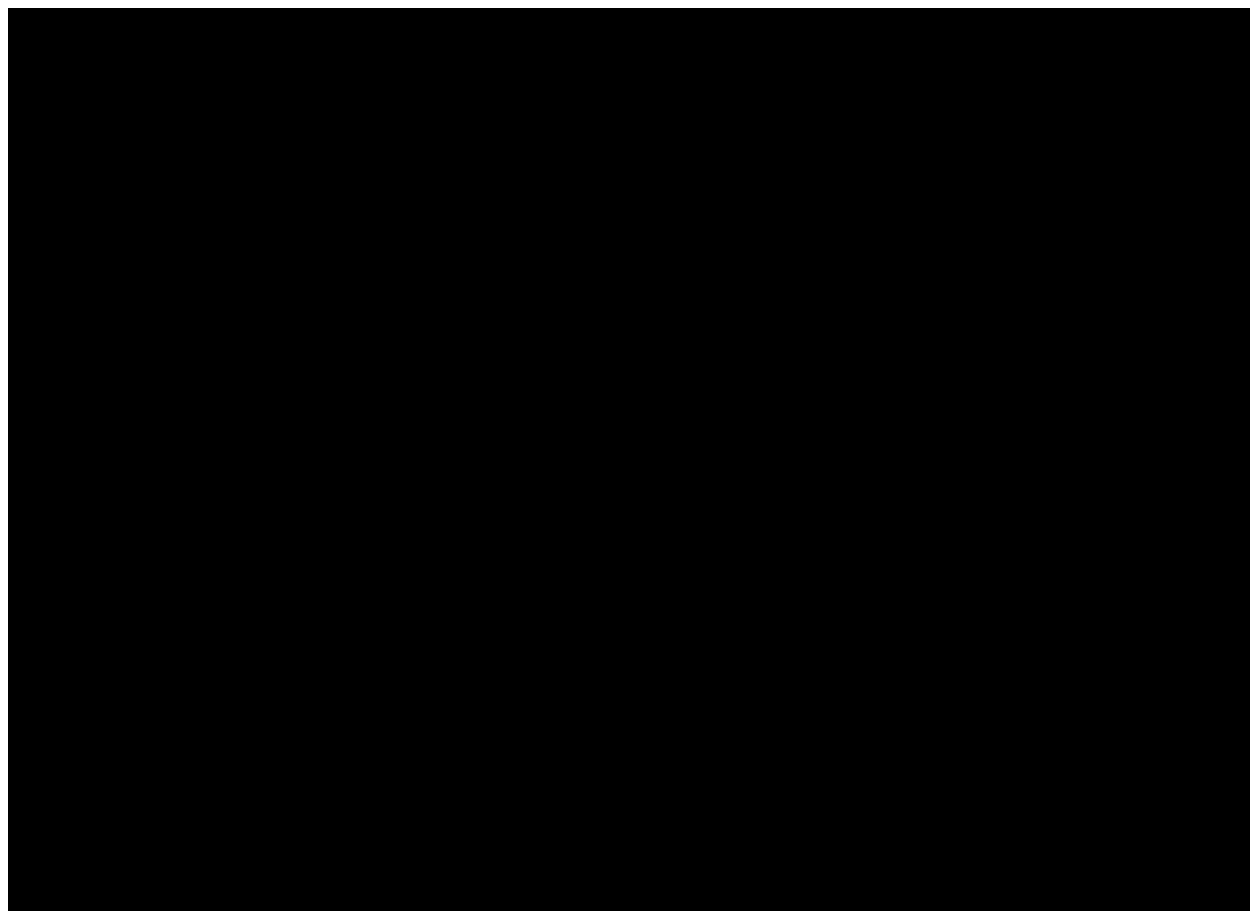
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – ENZ+ADT vs DOC+ADT (wariant bez RSS)

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

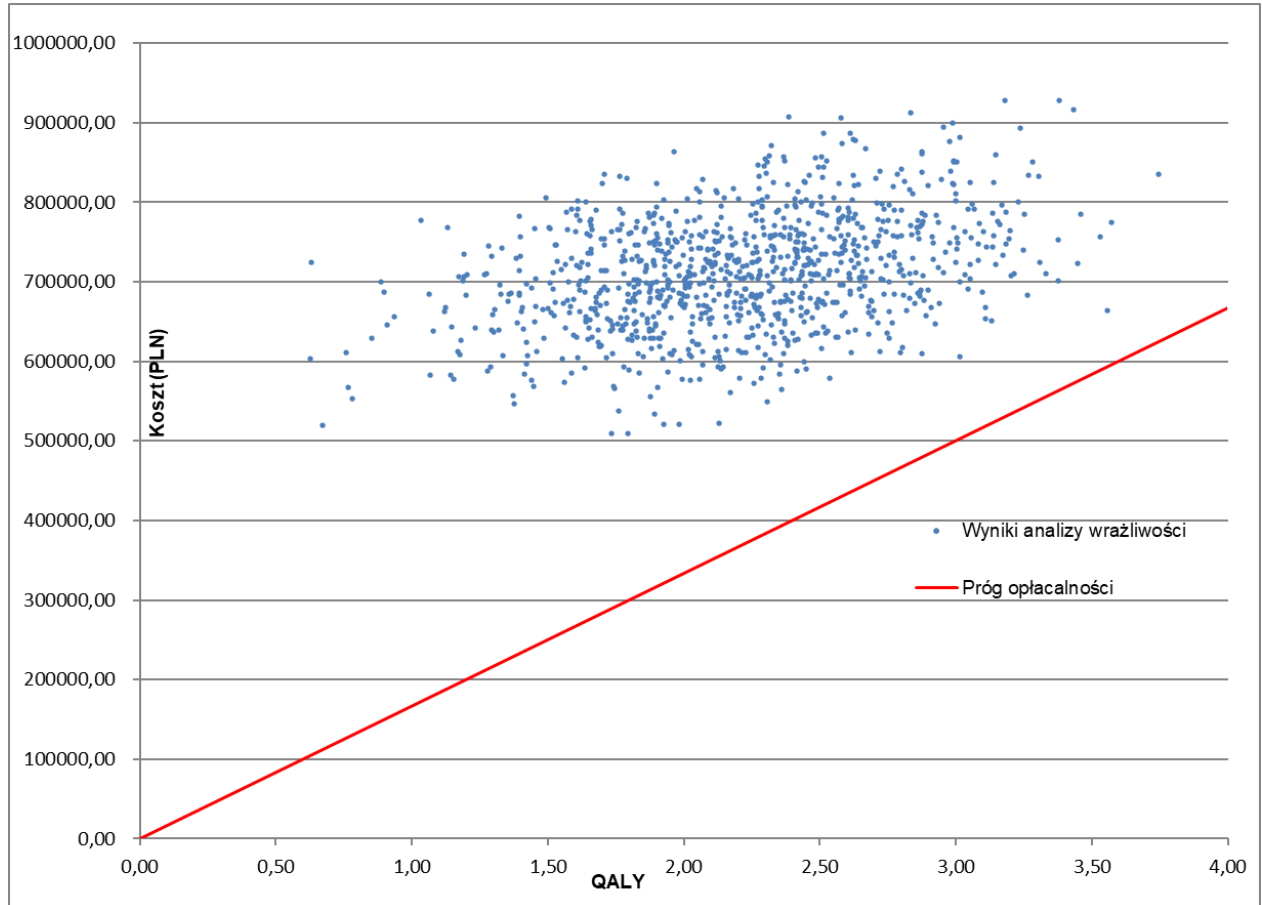
Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatorów.

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

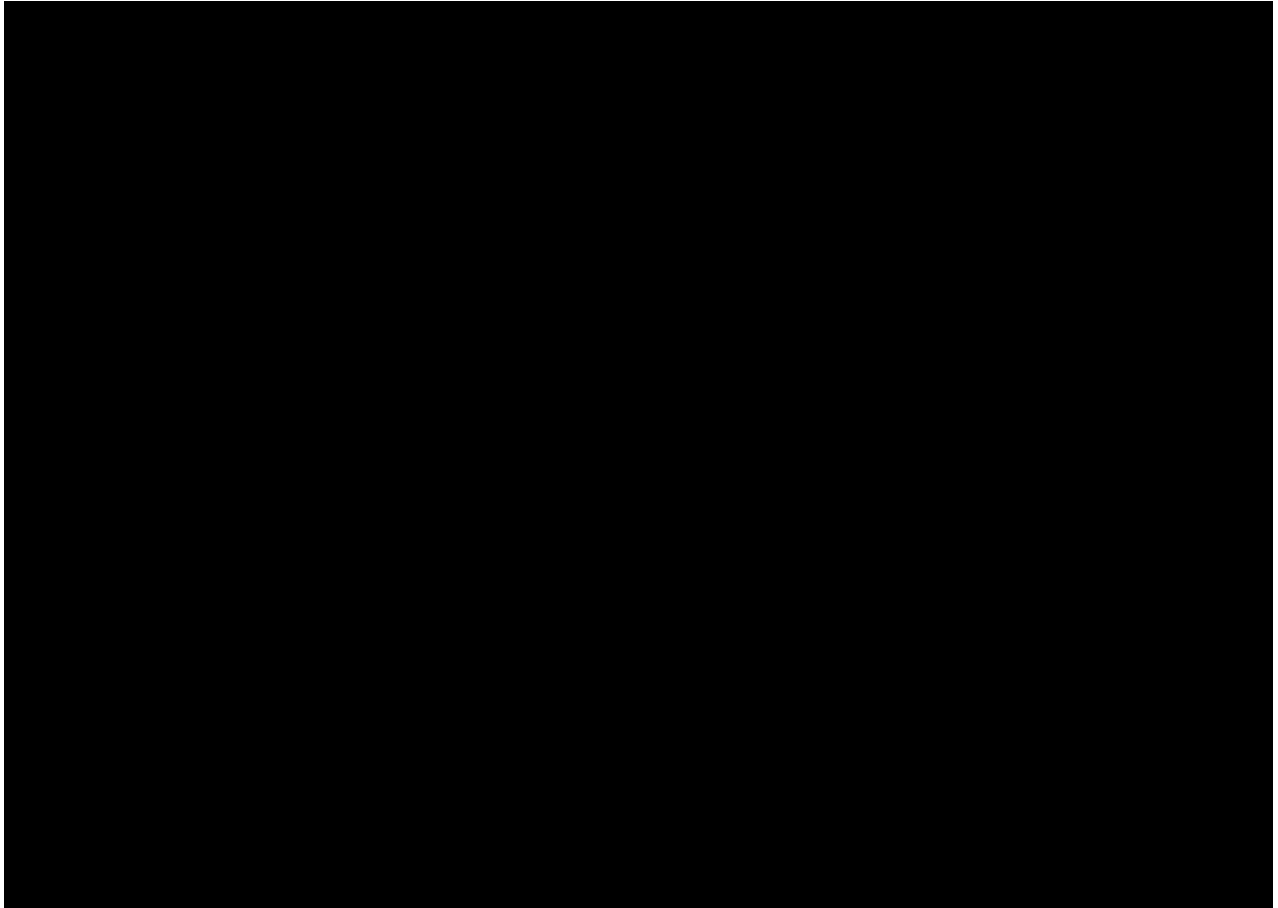
Rysunek 26.



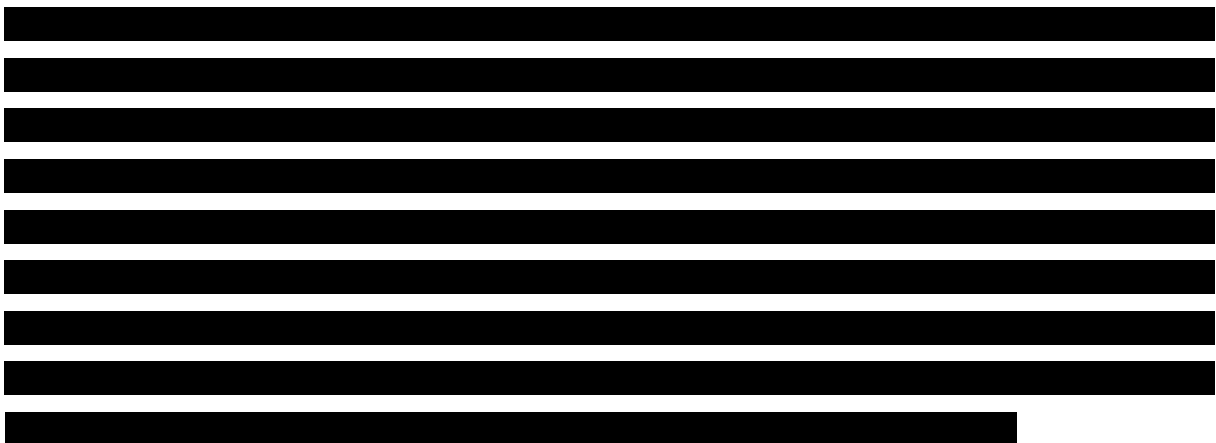
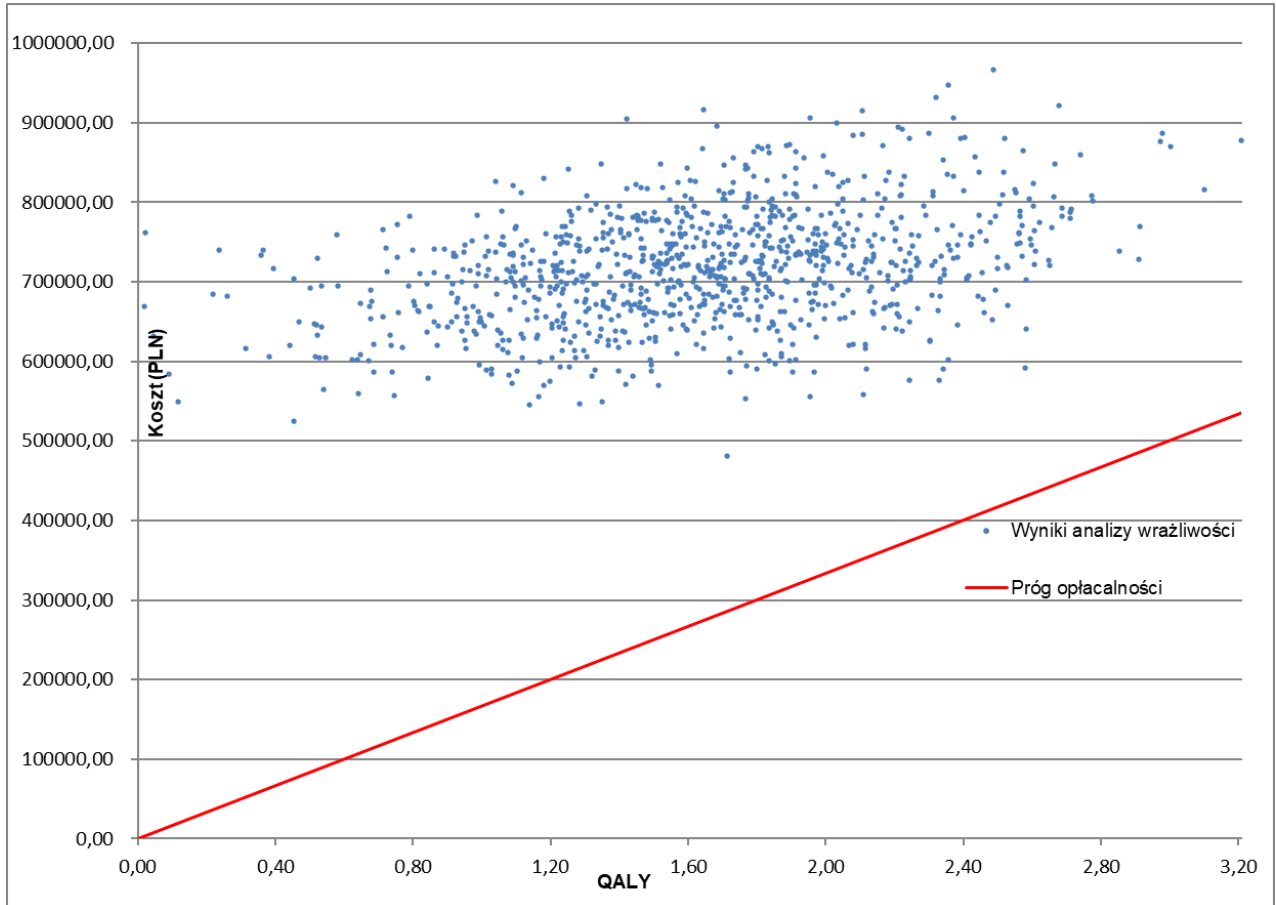
Rysunek 27.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – ENZ+ADT vs ADT – wariant bez RSS



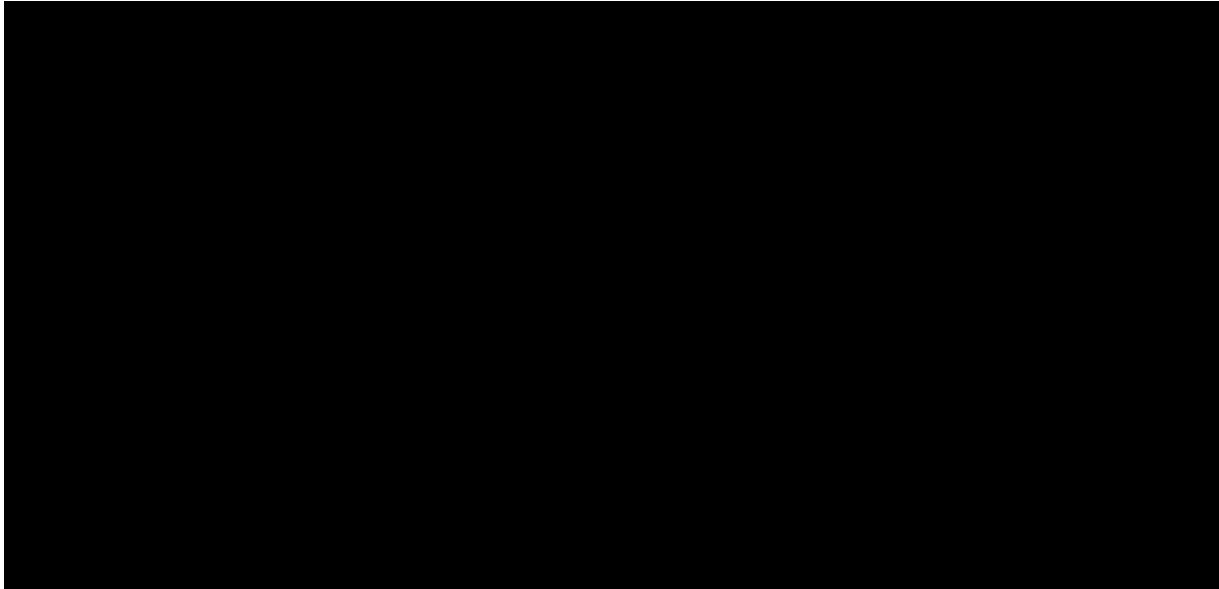
Rysunek 28.



Rysunek 29.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – ENZ+ADT vs DOC+ADT – wariant bez RSS

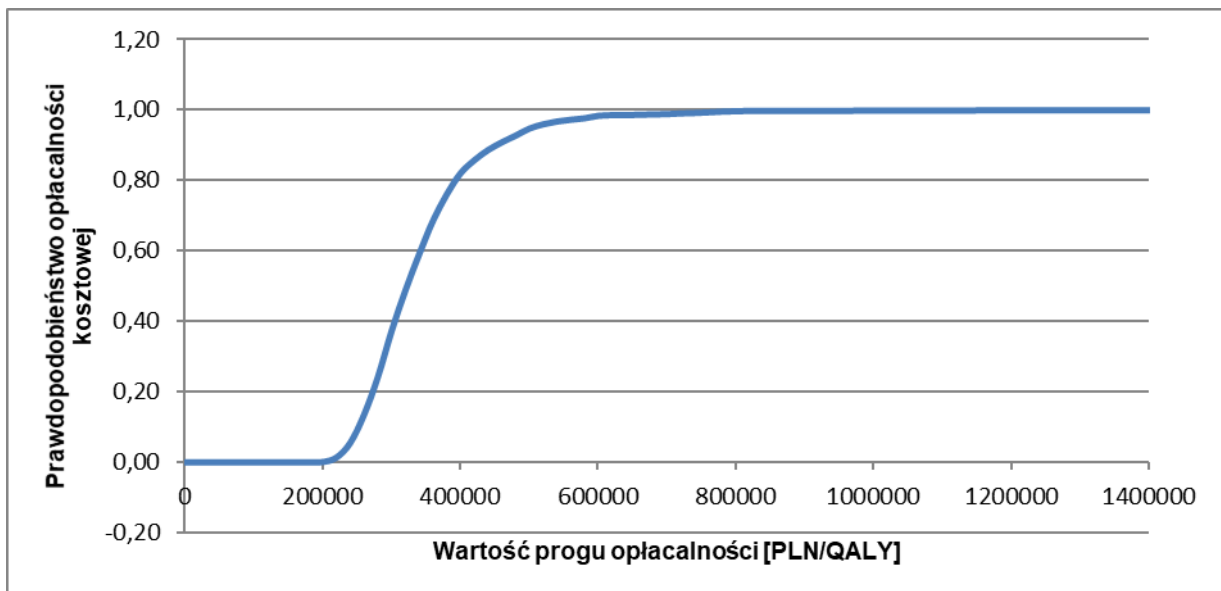


Rysunek 30.

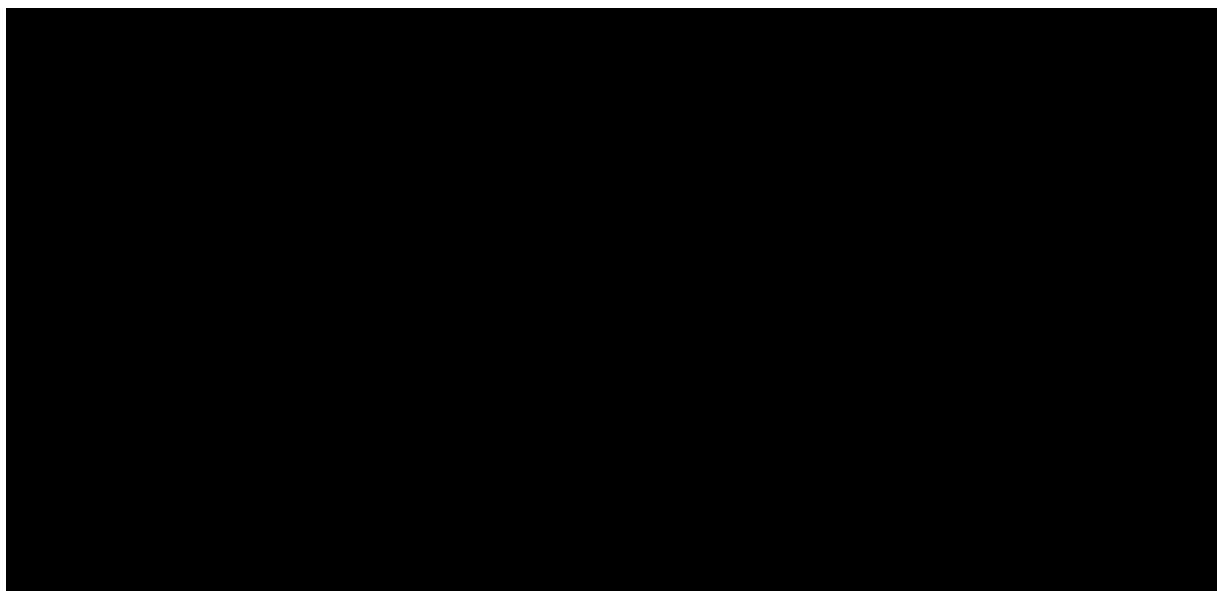


Rysunek 31.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania ENZ+ADT vs ADT – wariant bez RSS

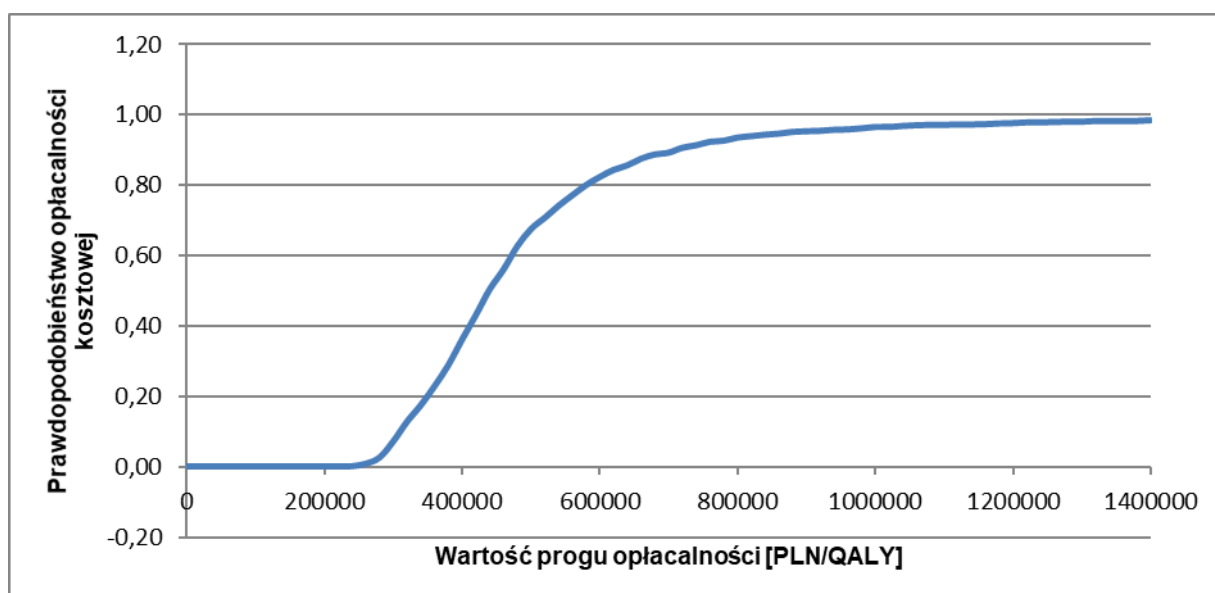


Rysunek 32.



Rysunek 33.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT – wariant bez RSS



13. Walidacja modelu

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

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

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy 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 poniższych tabelach.

Tabela 41.
Wyniki walidacji wewnętrznej – ENZ+ADT vs ADT

Kategoria	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek		Czas choroby		Leczenie		Przerzuty		Zmiana jakości życia
			Średni	Skrajny	Średni	Skrajny	Średni	Skrajny	Średni	Skrajny	
Wzrost	175	80	65	75	12	24	ADT	ENZ+ADT	1	2	0
Ciężar ciała	75	80	65	75	12	24	ADT	ENZ+ADT	1	2	0
Wiek	65	75	65	75	12	24	ADT	ENZ+ADT	1	2	0
Czas choroby	12	24	65	75	12	24	ADT	ENZ+ADT	1	2	0
Leczenie	ADT	ENZ+ADT	65	75	12	24	ADT	ENZ+ADT	1	2	0
Przerzuty	1	2	65	75	12	24	ADT	ENZ+ADT	1	2	0
Zmiana jakości życia	0	0	65	75	12	24	ADT	ENZ+ADT	1	2	0

Tabela 42.
Wyniki walidacji wewnętrznej – ENZ+ADT vs DOC+ADT

Kategoria	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek		Czas choroby		Leczenie		Przerzuty		Zmiana jakości życia
			Średni	Skrajny	Średni	Skrajny	Średni	Skrajny	Średni	Skrajny	
Wzrost	175	80	65	75	12	24	ADT	ENZ+ADT	1	2	0
Ciężar ciała	75	80	65	75	12	24	ADT	ENZ+ADT	1	2	0
Wiek	65	75	65	75	12	24	ADT	ENZ+ADT	1	2	0
Czas choroby	12	24	65	75	12	24	ADT	ENZ+ADT	1	2	0
Leczenie	ADT	ENZ+ADT	65	75	12	24	ADT	ENZ+ADT	1	2	0
Przerzuty	1	2	65	75	12	24	ADT	ENZ+ADT	1	2	0
Zmiana jakości życia	0	0	65	75	12	24	ADT	ENZ+ADT	1	2	0

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

W przypadku chorych w ramieniu ENZ+ADT:

- odsetek chorych w stanie rPFS leczonych aktywnie + odsetek chorych w stanie PD1 leczonych ADT + odsetek chorych w stanie PD2 leczonych DOC + odsetek chorych w stanie PD3 leczonych BSC oraz Rad-223 + skumulowany odsetek zgonów = 1;

W przypadku chorych w ramieniu ADT:

- odsetek chorych w stanie rPFS leczonych ADT + odsetek chorych w stanie PD1 leczonych ENZ oraz ABI + odsetek chorych w stanie PD2 leczonych DOC + odsetek chorych w stanie PD3 leczonych BSC oraz Rad-223 + skumulowany odsetek zgonów = 1;

W przypadku chorych w ramieniu DOC+ADT:

- odsetek chorych w stanie rPFS leczonych DOC + odsetek chorych w stanie PD1 leczonych ENZ oraz ABI + odsetek chorych w stanie PD2 leczonych BSC oraz Rad-223 + odsetek chorych w stanie PD3 leczonych BSC oraz Rad-223 + skumulowany odsetek zgonów = 1;

W przypadku chorych w ramieniu RT+ADT:

- odsetek chorych w stanie rPFS leczonych RT + odsetek chorych w stanie PD1 leczonych ENZ oraz ABI + odsetek chorych w stanie PD2 leczonych DOC + odsetek chorych w stanie PD3 leczonych BSC oraz Rad-223 + skumulowany odsetek zgonów = 1.

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

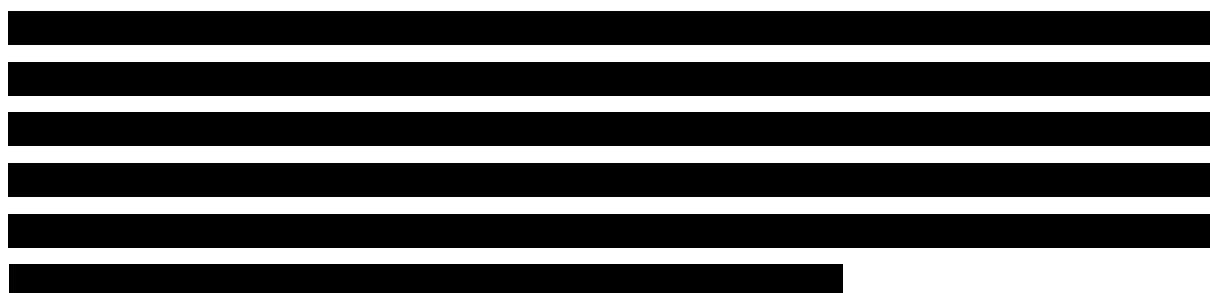
Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 3 analizy ekonomiczne [*Sung 2021*, *Zhang 2021*, *NICE Enzalutamide 2021*], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

W zakresie przyjętej metodyki zaobserwowano liczne podobieństwa w stosunku do publikacji *Sung 2021*. Dotyczyły one uwzględnionych komparatorów, dawkowania enzalutamidu, docetakselu oraz octanu abirateronu, stanów uwzględnionych w modelu, modelowania w dożywotnim horyzoncie czasowym oraz długości cyklu w modelu. W obu przypadkach do wykonania analizy wykorzystano model Markowa, wyniki zdrowotne wyrażone zostały w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) a zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności.

Rozbieżności w wynikach niniejszej analizy ekonomicznej oraz odnalezionej publikacji *Sung 2021* obejmują: stopę dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych, która wyniosła 3,0%, a w przypadku niniejszego modelu odpowiednio 5% oraz 3,5%; koszty leków, wykonywanych procedur, monitorowania itp. dostosowane do warunków panujących w analizowanym kraju.



W publikacji *Zhang 2021* również odnaleziono liczne podobieństwa w zakresie przyjętej metodyki względem niniejszej analizy. Obejmowały one uwzględniony komparator, stany zdrowia przyjęte w modelu, modelowanie w dożywotnim horyzoncie czasowym (20-letni horyzont czasowy) oraz długość cyklu w modelu. W obu przypadkach do wykonania analizy wykorzystano model Markowa, wyniki zdrowotne wyrażone zostały w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) a zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności.

Rozbieżności w wynikach niniejszej analizy ekonomicznej względem odnalezionej publikacji *Zhang 2021* obejmują: koszty leków, wykonywanych procedur, monitorowania itp. dostosowane do warunków panujących w analizowanym kraju, stopę dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych, która wyniosła 3,0% w przypadku perspektywy płatnika publicznego w Chinach a w perspektywie płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych 3,5%. Tym samym stopa dyskonta wyników zdrowotnych w perspektywie płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych jest taka sama jak zastosowana w ramach niniejszej analizy. [REDACTED]

W raporcie *NICE Enzalutamide 2021* znaleziono liczne podobieństwa względem niniejszego opracowania. Dotyczyły one przede wszystkim uwzględnionych komparatorów, źródeł danych wykorzystanych do modelowania skuteczności klinicznej, stanów zdrowia przyjętych w modelu, długości cyklu w modelu, wysokości stopy dyskonta dla wyników zdrowotnych, źródeł danych użytych do określenia jakości życia chorych, [REDACTED]

[REDACTED] W obu przypadkach do wykonania analizy wykorzystano model Markowa, wyniki zdrowotne wyrażone zostały w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) a zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności.

Natomiast rozbieżności obejmują: długość horyzontu czasowego analizy – 30 lat podczas gdy w ramach niniejszej analizy horyzont wyniósł 20 lat (niemniej jednak oba horyzonty czasowe należy uznać za dożywotnie, ponadto w niniejszym raporcie w ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie 30-letniego horyzontu czasowego), wysokość stopy dyskonta dla kosztów (zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie przyjęto 5,0%, natomiast w modelu brytyjskim zgodnie z wytycznymi NICE uwzględniono 3,5%), kategorie kosztowe wykorzystane do oszacowania wyników analizy (w ramach niniejszego raportu uwzględniono większą liczbę kategorii kosztowych – tym samym oszacowania lepiej odzwierciedlają praktykę kliniczną).

Odnalezione analizy ekonomiczne potwierdzają zasadność modelowania kosztów i wyników zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym oraz przyjęcie cyklu w modelu równego

długości jednego miesiąca. Ponadto walidują one konstrukcję modelu ekonomicznego w oparciu o zdefiniowane stany zdrowia.

13.3. Walidacja zewnętrzna

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

14. Ograniczenia i założenia

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

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

Dane KM dla przeżycia całkowitego chorych w przypadku populacji ogólnej stanowią łączne wyniki z badania *ARCHES* i *ENZAMET* oraz publikacji *Vaishampayan 2021*. Z kolei dla populacji chorych z dużą oraz małą objętością choroby źródłem danych KM są łączne wyniki z badań *ARCHES* i *ENZAMET*. W modelu dane KM stanowią podstawową informację wykorzystaną do modelowania parametrów OS chorych stosujących ENZ oraz ADT. Natomiast dane KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w przypadku wszystkich subpopulacji pochodzą z badania *ARCHES*. W modelu dane KM stanowią podstawową informację wykorzystaną do modelowania parametrów rPFS chorych stosujących ENZ oraz ADT. Krzywe OS i rPFS dla pozostałych komparatorów: DOC, RT zostały odtworzone z odpowiadających poszczególnym subpopulacjom krzywych z ramienia ADT z uwzględnieniem wartości HR uzyskanych na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej (ADT stanowiło referencję dla wyników HR), której wyniki przedstawiono w rozdziale 17.3.

Do kategorii kosztowych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy zaliczono: koszty leków; koszty kolejnych linii leczenia; koszty leczenia wspomagającego; koszty monitorowania i

oceny skuteczności leczenia; koszty opieki paliatywnej i terminalnej; koszty zdarzeń związanych z układem kostnym; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Do modelowania krzywych OS w populacji ogólnej wykorzystano rozkład Weibulla a w populacji chorych z dużą oraz małą objętością choroby rozkład Log-logistyczny. Natomiast w przypadku modelowania krzywych rPFS w populacji ogólnej oraz populacji chorych z dużą objętością choroby wykorzystano rozkład Log-normalny a w populacji chorych z małą objętością choroby rozkład Weibulla. Pozostałe warianty rozkładów były testowane w ramach analizy wrażliwości.

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

Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości.

W podstawowym wariancie analizy źródłem danych wejściowych dotyczących skuteczności dla porównania ENZ+ADT vs ADT są wyniki porównania bezpośredniego. Alternatywne źródła danych wejściowych dotyczących

oraz na podstawie wyników badania *ARCHES* i *ENZAMET* (porównanie bezpośrednie). Wyniki analizy ekonomicznej dla alternatywnych źródeł danych wejściowych dotyczących skuteczności dla porównania ENZ+ADT vs ADT przedstawiono w rozdziale 16.

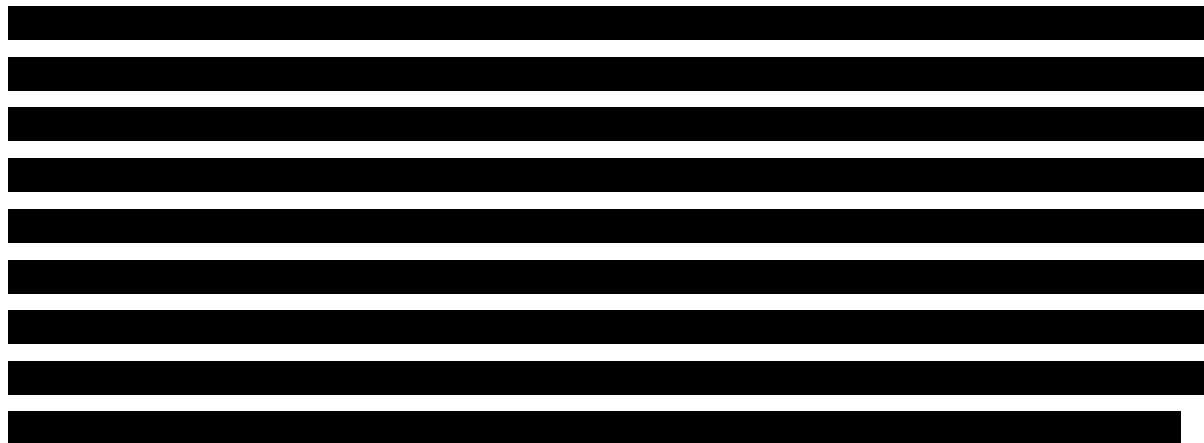
Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania ENZ+ADT względem ADT, ENZ+ADT względem DOC+ADT oraz ENZ+ADT względem RT+ADT w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Sprawozdania NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.

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



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

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny,

przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie odnaleziono trzy publikacje: *Sung 2021*, *Zhang 2021* oraz *NICE Enzalutamide 2021*.

W publikacji *Sung 2021* oceniano skuteczność oraz koszt nowych inhibitorów dodawanych do terapii deprawacją androgenów jako pierwszej linii leczenia przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego. Wśród 4 substancji znalazł się enzalutamid oraz docetaksel, a ich koszty i skuteczność leczenia w połączeniu z terapią deprawacją androgenów zostały wyznaczone i porównane do stosowania wyłącznie terapii deprawacją androgenów. Uwzględniono tylko bezpośrednie koszty medyczne, w tym koszty leków, podania leków i zdarzeń niepożądanych.

Celem badania opisanego w publikacji *Zhang 2021* była ocena skuteczności i analiza kosztów dodania enzalutamidu do terapii deprawacją androgenów jako pierwszej linii leczenia przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego. Dane dotyczące skuteczności uzyskano z badania *ENZAMET*. Koszty w modelu obejmowały koszt leków, najlepszego leczenia wspomagającego, wizyt kontrolnych, testów oraz leczenia związanego z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Analizy dokonano z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych oraz Chinach.

W raporcie *NICE Enzalutamide 2021* oceniano efektywność kosztową stosowania enzalutamidu w skojarzeniu z terapią deprawacją androgenów (ENZ+ADT) w porównaniu z terapią deprawacją androgenów (ADT) oraz docetakselem stosowanym w skojarzeniu z terapią deprawacją androgenów (DOC+ADT) w populacji dorosłych mężczyzn chorych na przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego. Skuteczność kliniczną modelowano na podstawie danych z badania *ARCHES* oraz *ENZAMET*. Wykorzystano model Markowa w ramach którego uwzględniono następujące stany zdrowia: nieleczony mHSPC, leczony mHSPC, stan przed chemioterapią, stan w trakcie chemioterapii, stan po chemioterapii oraz zgon. Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, w tym między innymi koszty leków, hospitalizacji, wizyt w izbie przyjęć, diagnostyki, leczenia zdarzeń niepożądanych. Jakość życia chorych w poszczególnych stanach zdrowia określono na podstawie danych z badania *ARCHES* oraz *AFFIRM*.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.

Tabela 43.
Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja	Interwencja	Komparator	Koszt inkrementalny (PLN)*	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-użyteczności (PLN/QALY)*
Sung 2021	ENZ+ADT	ADT	2 039 637,91	2,85	715 662,42
	ENZ+ADT	DOC+ADT	2 025 398,53	2,57	788 092,81
Zhang 2021	Perspektywa płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych				
	ENZ+ADT	ADT	3 623 623,59	2,12	1 709 256,42
	Perspektywa płatnika publicznego w Chinach				
	ENZ+ADT	ADT	1 716 871,71	1,92	894 204,02
NICE Enzalutamide 2021	ENZ+ADT	ADT	b.d.	b.d.	108 751,89
	ENZ+ADT	DOC+ADT	b.d.	b.d.	124 951,89

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 29.10.2021 publikowany przez Narodowy Bank Polski:
1 USD = 3,9664 PLN
1 GBP = 5,4619 PLN

Należy zauważyć, że wniosek refundacyjny dotyczy populacji ogólnej, zatem kluczowe wyniki obejmujące pełną wnioskowaną populację dotyczą porównań enzalutamidu z docetakselem oraz terapią deprivacji androgenowej. Ponadto w analizie uwzględniono dodatkowy komparator w postaci radioterapii, jednakże dotyczy on tylko subpopulacji chorych z małą objętością choroby (ang. low volume).

[Analiza problemu decyzyjnego]. W związku z powyższymi wynikami dla populacji ogólnej należy uznać za analizę podstawową, czyli porównania enzalutamidu z docetakselem i terapią deprivacji androgenowej. Z kolei zgodnie z wytycznymi radioterapia stosowana jedynie u chorych z małą objętością choroby (ang. low volume), została uwzględniona wyłącznie w tej populacji. Ponadto ze względu na niezasadność zestawiania wyników dla ENZ+ADT vs RT+ADT w populacji chorych z małą objętością choroby z wynikami dla ogólnej populacji chorych, wyniki analizy ekonomicznej dla porównania ENZ+ADT vs RT+ADT przedstawiono w ramach dyskusji.

W ramach porównania pośredniego oprócz wykonania metaanalizy sieciowej wyniki HR uzyskano również na podstawie metody Buchera. Wartości HR otrzymane przy użyciu metody Buchera są zbliżone do wyników HR uzyskanych za pomocą NMA [Analiza kliniczna].

W modelu ekonomicznym stanowiącym nieodłączony element niniejszej analizy oprócz podstawowego wariantu źródła danych wejściowych dotyczących skuteczności dla porównania ENZ+ADT vs ADT, uwzględnione zostały następujące warianty alternatywne: skuteczność na podstawie wyników NMA (porównanie pośrednie), skuteczność na podstawie wyników badania ARCHES i ENZAMET (porównanie bezpośrednie). Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej zostały zaprezentowane w rozdziale 17.3. a wartości współczynników hazardu z badania ARCHES i ENZAMET w *Analizie klinicznej*.

Wyniki analizy ekonomicznej dla alternatywnych źródeł danych wejściowych dotyczących skuteczności dla porównania ENZ+ADT vs ADT przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 44.

Wyniki analizy ekonomicznej dla alternatywnych źródeł danych wejściowych dotyczących skuteczności dla porównania ENZ+ADT vs ADT – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

W przypadku porównania ENZ+ADT vs ADT na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności mają następujące parametry:

- █
- █
- █
- █

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z kolei dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności mają następujące parametry:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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 pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 45.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	“quality-adjusted life year” OR “quality-adjusted life years” OR QALY OR Euroqol OR “standard gamble” OR “time trade-off” OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR “health utilities index” OR SF6D OR SF-6D	56 154
#2	(prostate* OR prostatic*)	247 857
#3	(cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR hospitali*)	4 939 814
#4	#1 AND #2 AND #3	623

Data ostatniego wyszukiwania: 01.07.2021

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

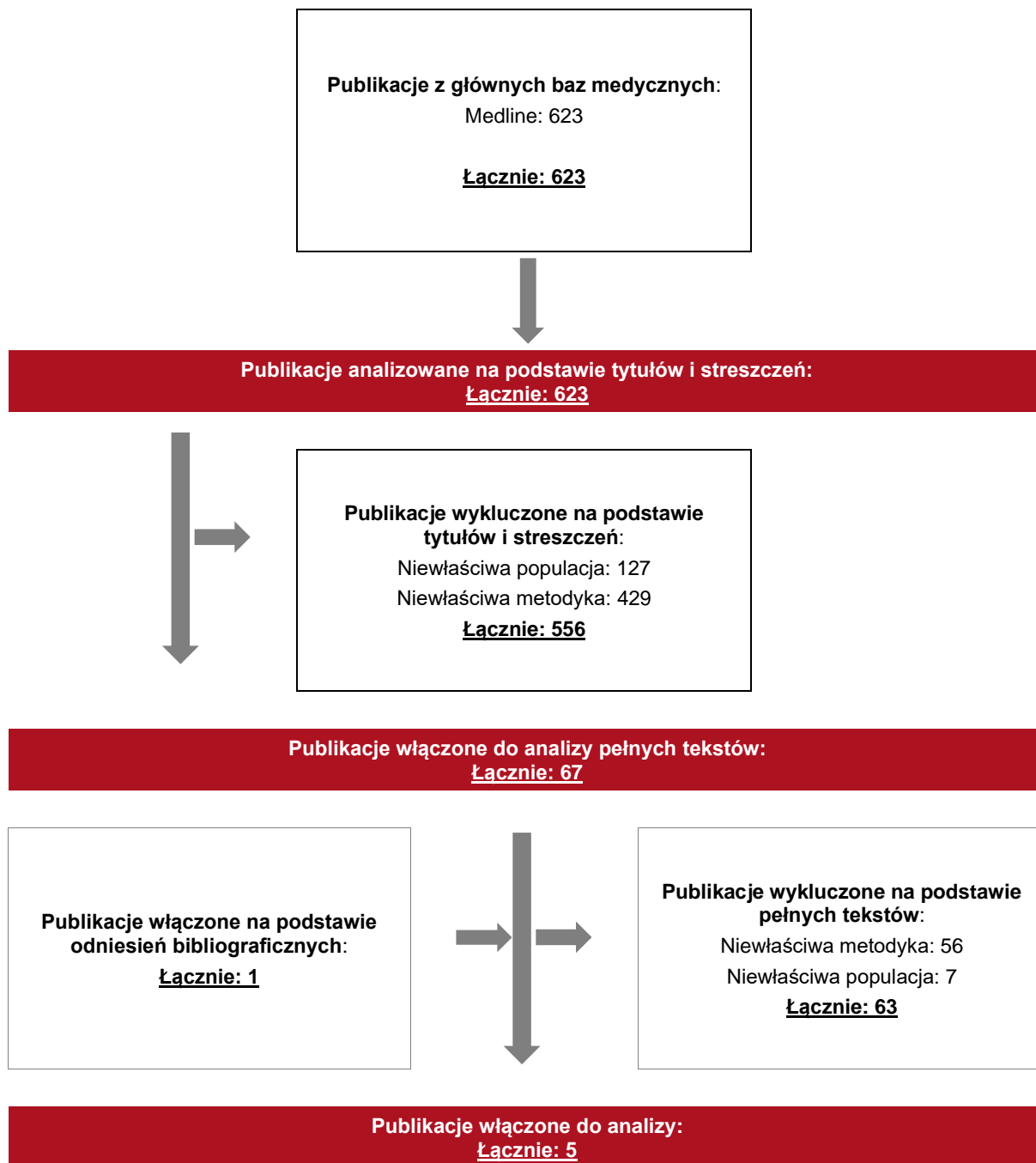
17.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 34.

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



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 623 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 67 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych, w tym 1 na podstawie odniesień bibliograficznych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

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

W powyższych publikacjach przedstawiono dane na podstawie których możliwe jest racjonalne przyporządkowanie jakości życia stanom modelu (mHSPC, PD1, PD2, PD3).

W 2 publikacjach przedstawiono dane pozwalające na określenie jakości życia w stanie **mHSPC**: *Lloyd 2015*, *Murasawa 2019*.

W 3 publikacjach zaprezentowano dane pozwalające na określenie jakości życia w stanie **PD1, PD2 oraz PD3**: *Wolff 2012*, *Lloyd 2015*, *Murasawa 2019*.

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

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

Tabela 46.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Publikacja / badanie	Metoda pomiaru jakości życia	Przedmiot badania	Odpowiadający stan w modelu	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
<i>Murasawa 2019</i>	EQ-5D	Chorzy ze zlokalizowanym rakiem gruczołu krokowego	mHSPC	0,870	SD = 0,15	275
		Chorzy na raka gruczołu krokowego, u których nastąpiła miejscowa progresja	PD1	0,860	SD = 0,15	40
		Chorzy na przerzutowego raka gruczołu krokowego	PD2	0,850	SD = 0,18	27
		Chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	PD3	0,840	SD = 0,17	38
<i>Wolff 2012</i>	EQ-5D	Chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed chemioterapią	PD1	0,810	SD = 0,27	101
		Chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w trakcie chemioterapii	PD2	0,640	SD = 0,31	
		Chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po chemioterapii	PD3	0,660	SD = 0,30	
<i>Färkkilä 2013</i>	EQ-5D	Chorzy na raka gruczołu krokowego w końcowym stadium choroby	End of life	0,551	SD = 0,315	28
<i>Sandblom 2004</i>	EQ-5D	Chorzy na raka gruczołu krokowego - stan 0-4 miesiące przed śmiercią	End of life	0,450	[95% CI 0,33 – 0,58]	b.d.

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

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

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

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli mężczyźni chorzy na przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego;
- **interwencja:** enzalutamid;
- **komparatory:** terapia deprivacją androgenów, docetaksel, radioterapia;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

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 47.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 519 874	103 418
#2	Xtandi OR enzalutamid	2 485	44
#3	#1 AND #2	135	5

Data ostatniego wyszukiwania: 29.10.2021

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 48.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
#1	Xtandi	4

Data ostatniego wyszukiwania: 29.10.2021

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

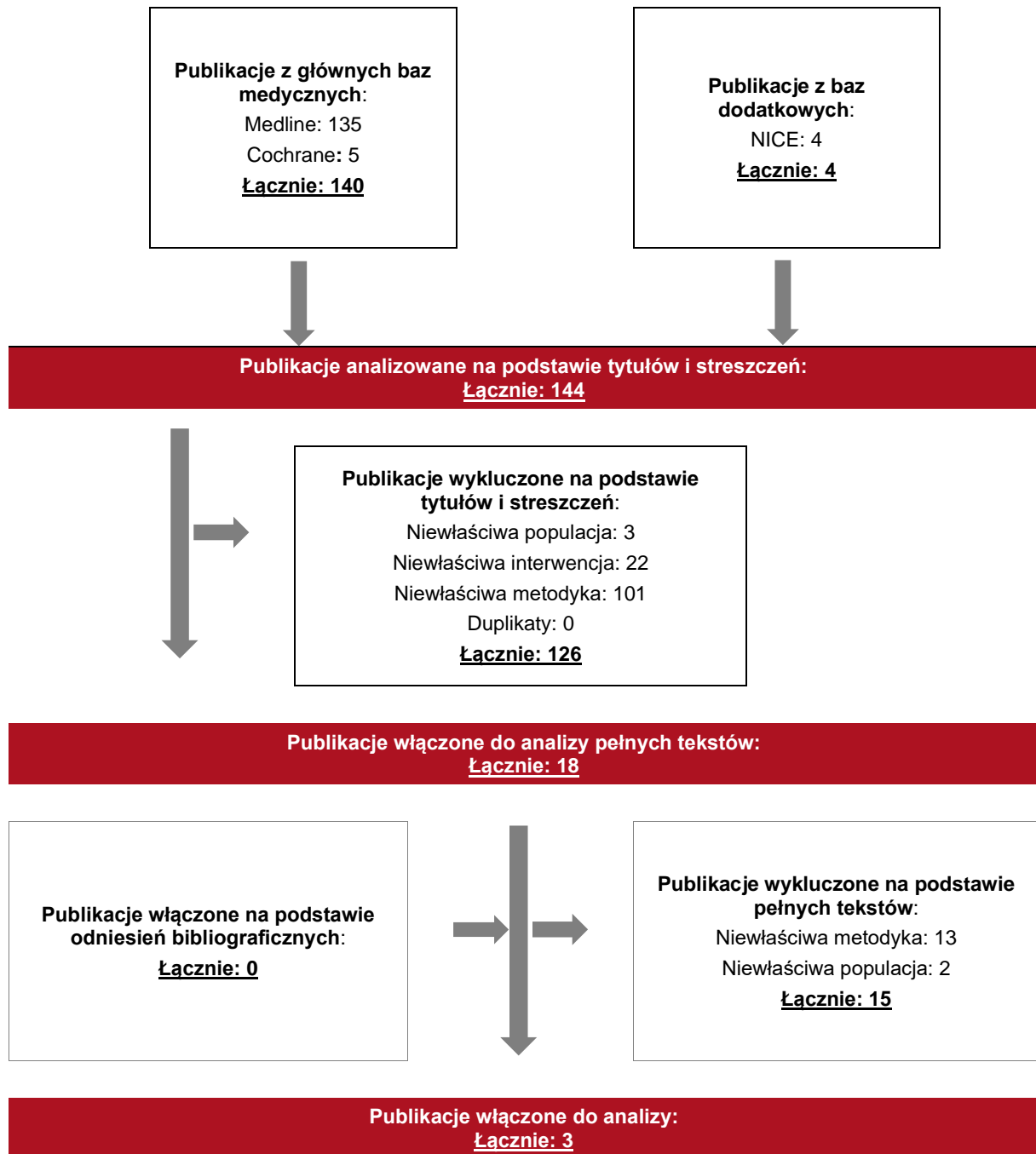
17.2.3. Selekcja badań

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 35.

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 144 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 135 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 5 publikacje;
- w bazie NICE odnaleziono 4 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje: *Sung 2021*, *Zhang 2021* oraz *NICE Enzalutamide 2021*, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania ENZ+ADT w porównaniu z komparatorami w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

17.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

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*.

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

Tabela 50.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1.
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności 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 kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	n/d
8.2.	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych	n/d
8.3.	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 8.7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 8.7.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	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. Użyteczności w analizie podstawowej i analizie wrażliwości	27
Tabela 2. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	46
Tabela 3. Koszt docetakselu uwzględniony w analizie (PLN).....	47
Tabela 4. Koszt radioterapii.....	48
Tabela 5. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	48
Tabela 6. Odsetki stosowanych terapii w kolejnych liniach leczenia uwzględnionych w modelu.....	50
Tabela 7. Charakterystyka kosztowa leku Zytiga (PLN).....	51
Tabela 8. Charakterystyka kosztowa bicalutamidu (PLN)	51
Tabela 9. Charakterystyka kosztowa leku Xofigo (PLN)	52
Tabela 10. Odsetek chorych stosujących poszczególne leki, bądź świadczenia w ramach leczenia wspomagającego	52
Tabela 11. Dawkowanie leków w ramach terapii BSC, uwzględnione w analizie	53
Tabela 12. Koszt leków stosowanych w ramach terapii BSC, brany pod uwagę w analizie (PLN).....	54
Tabela 13. Miesięczne koszty leczenia wspomagającego w zależności od etapu terapii chorego, uwzględnione w analizie	55
Tabela 14. Miesięczne koszty monitorowania chorych związane ze stanem choroby, uwzględnione w analizie podstawowej	59
Tabela 15. Miesięczne koszty monitorowania chorych związane ze stanem choroby, uwzględnione w analizie wrażliwości.....	59
Tabela 16. Średni koszt radioterapii kości	61

Tabela 17. Średni koszt operacji kości	61
Tabela 18. Średni koszt leczenia ZURK	62
Tabela 19. Średnie koszty działań niepożądanych i SRE uwzględnione w poszczególnych stanach.....	63
Tabela 20. Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS (PLN)	64
Tabela 21. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	67
Tabela 22. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości	78
Tabela 23. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów	79
Tabela 24. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku – ENZ+ADT vs ADT	80
Tabela 25. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku – ENZ+ADT vs DOC+ADT	81
Tabela 26. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ENZ+ADT vs ADT	83
Tabela 27. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT ..	83
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	86
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	89





Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	92
Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	96
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	99
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	103
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej	107
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej	112
Tabela 36. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	118
Tabela 37. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – ENZ+ADT vs ADT (wariant z RSS)	119
Tabela 38. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – ENZ+ADT vs ADT (wariant bez RSS).....	120
Tabela 39. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – ENZ+ADT vs DOC+ADT (wariant z RSS).....	120

Tabela 40. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – ENZ+ADT vs DOC+ADT (wariant bez RSS).....	120
Tabela 41. Wyniki walidacji wewnętrznej – ENZ+ADT vs ADT	128
Tabela 42. Wyniki walidacji wewnętrznej – ENZ+ADT vs DOC+ADT	128
Tabela 43. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.....	137
Tabela 44. Wyniki analizy ekonomicznej dla alternatywnych źródeł danych wejściowych dotyczących skuteczności dla porównania ENZ+ADT vs ADT – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	138
Tabela 45. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	141
Tabela 46. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	144
Tabela 47. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	146
Tabela 48. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	147
Tabela 49. Wyniki NMA dla subpopulacji uwzględnionych w ramach niniejszej analizy	150
Tabela 50. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	151

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	24
Rysunek 2. Krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących ENZ oraz ADT – populacja ogólna	29
Rysunek 3. Krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących ENZ oraz ADT – populacja chorych z dużą objętością choroby	30
Rysunek 4. Krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących ENZ oraz ADT – populacja chorych z małą objętością choroby	30
Rysunek 5. Krzywa KM dla ENZ+ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych – populacja ogólna.....	31
Rysunek 6. Krzywa KM dla ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych – populacja ogólna.....	32
Rysunek 7. Krzywa KM dla ENZ+ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych – populacja chorych z dużą objętością choroby.....	32
Rysunek 8. Krzywa KM dla ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych – populacja chorych z dużą objętością choroby	33
Rysunek 9. Krzywa KM dla ENZ+ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych – populacja chorych z małą objętością choroby.....	33
Rysunek 10. Krzywa KM dla ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych – populacja chorych z małą objętością choroby	34
Rysunek 11. Krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących porównywane technologie – populacja ogólna	35
Rysunek 12. Krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących porównywane technologie – populacja chorych z dużą objętością choroby	35

Rysunek 13. Krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących porównywane technologie – populacja chorych z małą objętością choroby	36
Rysunek 14. Krzywe KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w grupie chorych stosujących ENZ oraz ADT – populacja ogólna.....	37
Rysunek 15. Krzywe KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w grupie chorych stosujących ENZ oraz ADT – populacja chorych z dużą objętością choroby.....	37
Rysunek 16. Krzywe KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w grupie chorych stosujących ENZ oraz ADT – populacja chorych z małą objętością choroby.....	38
Rysunek 17. Krzywa KM dla ENZ+ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – populacja ogólna.....	39
Rysunek 18. Krzywa KM dla ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – populacja ogólna.....	39
Rysunek 19. Krzywa KM dla ENZ+ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – populacja chorych z dużą objętością choroby	40
Rysunek 20. Krzywa KM dla ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – populacja chorych z dużą objętością choroby	40
Rysunek 21. Krzywa KM dla ENZ+ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – populacja chorych z małą objętością choroby	41
Rysunek 22. Krzywa KM dla ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – populacja chorych z małą objętością choroby	41

Rysunek 23. Krzywe KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w grupie chorych stosujących porównywane technologie – populacja ogólna.....	42
Rysunek 24. Krzywe KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w grupie chorych stosujących porównywane technologie – populacja chorych z dużą objętością choroby	43
Rysunek 25. Krzywe KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w grupie chorych stosujących porównywane technologie – populacja chorych z małą objętością choroby	43
Rysunek 26. 	121
Rysunek 27. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – ENZ+ADT vs ADT – wariant bez RSS.....	122
Rysunek 28. 	123
Rysunek 29. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – ENZ+ADT vs DOC+ADT – wariant bez RSS	124
Rysunek 30. 	125
Rysunek 31. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania ENZ+ADT vs ADT – wariant bez RSS.....	125
Rysunek 32. 	126
Rysunek 33. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania ENZ+ADT vs DOC+ADT – wariant bez RSS	126
Rysunek 34. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	142

Rysunek 35. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą 148

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	<i>Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn - Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2022
Analiza problemu decyzyjnego	<i>Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn - Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2022
Badanie AFFIRM	<i>Safety and Efficacy Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Been Previously Treated With Docetaxel-based Chemotherapy (AFFIRM)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00974311
Badanie PREVAIL	<i>A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer (PREVAIL)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212991
Badanie PROSPER	<i>Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROSPER)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02003924
Badanie TAX 327	<i>The Role of Androgen Deprivation Treatment (ADT) in Docetaxel-Prednisolone Chemotherapy for Castrate-Resistant Prostatic Cancer (TAX 327)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01487902
Badanie TROPIC	<i>XRP6258 Plus Prednisone Compared to Mitoxantrone Plus Prednisone in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer (TROPIC)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00417079
ChPL Atossa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Atossa
ChPL Bicalutamide Polpharma	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bicalutamide Polpharma
ChPL Diphereline SR	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diphereline SR
ChPL Docetaxel Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord
ChPL Eligard	Charakterystyka Produktu Leczniczego Eligard
ChPL Leuprostin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Leuprostin
ChPL Ranigast	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ranigast
ChPL Reseligo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Reseligo
ChPL Xanderla	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xanderla
ChPL Xofigo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xofigo
ChPL Xtandi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi
ChPL Zoladex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoladex
ChPL Zoladex LA	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoladex LA
ChPL Zomikos	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zomikos
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz modelu
Dane refundacyjne NFZ	Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii do lipca 2021
Dawkowanie WHO degareliks	World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L02BX02

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
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> , Quality of Life Research, 2013; 23(4):1387–1394
Gajewski 2018	Gajewski P., Szczeklik A., <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Komunikat DGL	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2021 r.
Lloyd 2015	Lloyd AJ, Kerr C., Penton J. i in., <i>Health-Related Quality of Life and Health Utilities in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Survey Capturing Experiences from a Diverse Sample of UK Patients</i> , Value in health, 2015; 18(8):1152-7
Milecki 2011	Milecki P., <i>Przerzuty do kości: możliwości radioterapii</i> , Onkologia w Praktyce Klinicznej, 2011; 7, 5: 264–268
Murasawa 2019	Murasawa H., Sugiyama T., Matsuoka Y. i in., <i>Health utility and health-related quality of life of Japanese prostate cancer patients according to progression status measured using EQ-5D-5L and FACT-P</i> , Quality of Life Research, 2019
NICE 2014	NICE, <i>Prostate Cancer: diagnosis and treatment</i> , Clinical guideline, 2014
NICE Docetaxel 2006	NICE technology appraisals [TA101], Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer, http://www.nice.org.uk/guidance/ta101 , 2006
NICE Enzalutamide 2014	NICE, Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen, 2014
NICE Enzalutamide 2021	Single Technology Appraisal Enzalutamide for treating hormone-sensitive metastatic prostate [ID1605] https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10488/documents/committee-papers
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Program lekowy leczenia raka gruczołu krokowego	Program lekowy „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” (ICD-10 C61) regulowany załącznikiem B.56 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 r.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej 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., Sennfalt K. i in., <i>A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer</i> , British journal of cancer, 2004; 90(6):1163-8
Sprawozdanie NFZ	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r.
Sung 2021	Sung W., Choi H., Luk P., So T., <i>A cost-effectiveness analysis of systemic therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i> , Frontiers in Oncology, February 2021, Volume 11, Article 627083
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wolff 2012	Wolff J.M., Donatz V., Klier J. i in., <i>Quality of life among german patients with metastatic castration-resistant prostate cancer</i> , Value In Health 15, 2012; A431
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ i 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenia Nr 171/2021/DGL Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ i 158/2021/DSOZ Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zarządzenie opieka paliatywna	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 167/2021/DGL Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie rehabilitacja	Zarządzenie Nr 65/2021/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju dla rehabilitacji leczniczej oraz programów zdrowotnych w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką
Zhang 2021	Zhang P., Xie D., Li Q., <i>Adding enzalutamide to first-line treatment for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a cost-effectiveness analysis</i> , <i>Frontiers in Public Health</i> , February 2021, Volume 9, Article 608375
Opracowania wtórne włączone do analizy	
ab. konf. Armstrong 2021	Armstrong, AJ, T Iguchi, AA Azad i in. „LBA25 Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: a phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC)” (2021) vol. 32, suppl. 5: S1300-S1301
ab. konf. ESMO 2021	https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2021/esmo-2021-prostate-cancer/132209-esmo-2021-lba25-final-overall-survival-os-analysis-from-arches-a-phase-3-randomized-double-blind-placebo-pbo-controlled-study-of-enzalutamide-enza-androgen-deprivation-therapy-adt-in-men-with-metastatic-hormone-sensitive-prostate-cancer-mhspc.html (data dostępu: 10.04.2022 r.)
Azad 2021	Azad, AA, AJ Armstrong, A Alcaraz i in. „Efficacy of enzalutamide in subgroups of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, disease volume, and risk”, <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> (2021)
Stockler 2022	Stockler, MR, AJ Martin, ID Davis, HM Dhillon, SD Begbie, KN Chi, S Chowdhury, i in. „Health-Related Quality of Life in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer: ENZAMET (ANZUP 1304), an International, Randomized Phase III Trial Led by ANZUP”
Badania włączone do analizy dla enzalutamidu	
ab. konf. Shore 2020	Shore N.D., Crawford D., Szmulewitz R.Z. i in., <i>Impact of baseline disease volume and prior docetaxel therapy on prostate-specific antigen-related outcomes in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with enzalutamide plus androgen deprivation therapy</i> , <i>The Journal of Urology</i> 2020, 203(4S):e249-e250
ab. konf. Shore 2020a	Shore N.D.; Armstrong A.J.; Szmulewitz R.Z. i in., <i>Efficacy of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) by pattern of metastatic spread: ARCHES post hoc analyses</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2020) 38:15
ab. konf. Stenzl 2019a	Stenzl A., Szmulewitz R.Z., Petrylak D. i in., <i>Arches - Efficacy of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: prostate-specific antigen results</i> , <i>The journal of urology</i> 2019, 201(4S):e996
Armstrong 2019	Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P. i in., <i>ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i> , <i>J Clin Oncol</i> 2019, 37(32):2974-2986
Dane od Wnioskodawcy	Dane otrzymane od Wnioskodawcy
Davis 2019	Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. i in., <i>Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer</i> , <i>N Engl J Med</i> . 2019, 381(2):121-131

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Iguchi 2021	Iguchi T., Kimura G., Fukasawa S. i in., <i>Enzalutamide with androgen deprivation therapy in Japanese men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A subgroup analysis of the phase III ARCHES study</i> , Int J Urol. 2021 May 6
Stenzl 2020	Stenzl A., Dunshee C., De Giorgi U. i in., <i>Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: an Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study</i> , Eur Urol 2020, 78(4):603-614
Vaishampayan 2021	Vaishampayan U.N., Heilbrun L.K., Monk P. i in., <i>Clinical Efficacy of Enzalutamide vs Bicalutamide Combined With Androgen Deprivation Therapy in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer A Randomized Clinical Trial</i> , JAMA Network Open 2021, 4(1):1-11
Badania włączone do analizy dla komparatorów	
Clarke 2019	Clarke N.W., Ali A., Ingleby F.C. i in., <i>Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial</i> . Ann Oncol. 2019 Dec 1;30(12):1992-2003.
Gravis 2013	Gravis G., Fizazi K., Joly F. i in., <i>Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial</i> . Lancet Oncol. 2013 Feb;14(2):149-58.
Gravis 2016	Gravis G., Boher J.M., Joly F. i in., <i>Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial</i> . Eur Urol. 2016 Aug;70(2):256-62.
Gravis 2018	Gravis G., Boher J.M., Chen Y.H. i in., <i>Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies</i> . Eur Urol. 2018 Jun;73(6):847-855.
James 2016	James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. i in., <i>Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial</i> . Lancet 2016; 387: 1163–77
Parker 2018	Parker C.C., James N.D., Brawley C.D. i in., <i>Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial</i> . Lancet 2018; 392: 2353–66
STAMPEDE_protokół	Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy A multi-arm multi-stage randomised controlled trial, Version: 21.0, 20 October 2020