



IGNORANTIA NOCET

Cabazitaxel EVER Pharma[®] (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

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:
EVER Pharma Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 26.09.2022 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

26 września 2022 r. *Analiza ekonomiczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.33.2022.AM.2 z dnia 1 września 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 31 maja 2022 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">⊗ 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 Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy EVER Pharma Poland 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.....	18
2. Strategia analityczna.....	19
3. Perspektywa	20
4. Horyzont czasowy	21
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	22
5.1. Skuteczność kliniczna	22
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	25
6. Technika analityczna.....	27
7. Modelowanie.....	28
7.1. Struktura modelu.....	28
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	30
7.3. Jakość życia w modelu Markowa	33
7.4. Horyzont czasowy w modelu	38
7.5. Czas przeżycia wolny od progresji	46
7.6. Dyskontowanie.....	51
8. Analiza kosztów.....	52
8.1. Koszt leków.....	53
8.1.1. Dawkowanie leków.....	53

8.1.2. Ceny leków	55
8.2. Koszty przepisania i podania leków.....	60
8.3. Koszty leczenia wspomagającego.....	60
8.3.1. Dawkowanie leków stosowanych w ramach leczenia wspomagającego.....	62
8.3.2. Ceny leków stosowanych w ramach leczenia wspomagającego.....	63
8.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	65
8.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	72
8.5.1. Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.....	74
8.5.2. Obniżka użyteczności wynikająca z wystąpienia zdarzeń niepożądanych	74
8.6. Koszt leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym	76
8.6.1. Zespół ucisku rdzenia kręgowego	76
8.6.2. Operacja kości	78
8.6.3. Patologiczne złamania kości	78
8.6.4. Radioterapia kości.....	79
8.6.5. Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym	79
8.6.6. Obniżka użyteczności wynikająca z wystąpienia zdarzeń związanych z układem kostnym.....	81
8.7. Koszt opieki paliatywnej i terminalnej	81
8.8. Całkowity koszt różniący	83
9. Założenia i dane wejściowe	85
10. Wyniki analizy	99
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	99

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	104
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	108
11.1. Analiza wartości skrajnych	108
11.2. Analiza scenariuszy	126
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	154
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	156
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	157
13. Walidacja modelu	165
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	165
13.2. Walidacja konwergencji.....	170
13.3. Walidacja zewnętrzna	171
14. Ograniczenia i założenia	172
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	174
16. Dyskusja	176
17. Załączniki	182
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	182
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	182
17.1.2. Strategia wyszukiwania	182
17.1.3. Selekcja badań.....	183
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przebiegu systematycznego i włączone do analizy	185
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	185

17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	187
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	187
17.2.2. Strategia wyszukiwania	188
17.2.3. Selekcja badań.....	189
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	191
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	191
17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	192
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	192
18. Spis tabel	195
19. Spis rysunków	202
20. Bibliografia.....	205

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
µg	mikrogram
ABI	octan abirateronu
ADT	ang. <i>androgen deprivation therapy</i> – terapia deprivacji androgenów
AE	Analiza ekonomiczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ART	ang. <i>androgen receptor axis-targeted therapies</i> – terapia ukierunkowana na receptory androgenowe
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	Cena zbytu netto
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobową dawkę leku
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOC	docetaksel
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według <i>Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej</i> pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
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
EUR	euro
FACT-P	ang. <i>Functional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate</i> – kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego
GBP	funt brytyjski

Skrót	Rozwinięcie
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HUI	ang. <i>Health Utilities Index</i> – Kwestionariusz oceny jakości życia
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
KAB	kabazytaksel
KM	Kaplana-Meiera
mCRPC	ang. <i>metastatic castration resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
mg	miligram
mHRPC	ang. <i>metastatic hormone-relapsed prostate cancer</i> – oporny na leczenie hormonalne rak gruczołu krokowego z przerzutami
MIT	mitoksantron
ml	mililitr
MR	ang. <i>magnetic resonance</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie osiągnięto
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NOK	korona norweska
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
pc.	powierzchnia ciała
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
PLA	placebo
PLN	polski złoty

Skrót	Rozwinięcie
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
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
TA	ang. <i>Technology Appraisal</i> – ocena technologii
TK	tomografia komputerowa
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 kabazytakselu (Cabazitaxel EVER Pharma®) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- ⊕ mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczeni wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel od 18 r.ż.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy enzalutamidu, octanu abirateronu oraz najlepszego leczenia wspomagającego nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Refundacja kabazytakselu umożliwi wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*. Ponadto stwierdzono, iż kabazytaksel wykazuje porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo do enzalutamidu oraz octanu abirateronu [*Analiza kliniczna*]. Refundacja wnioskowanej technologii spowoduje również wydłużenie ścieżki leczenia dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel chorych, poprzez możliwość dodania kabazytakselu jako jednej z linii leczenia.

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 oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie kabazytaksel porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. enzalutamidem, octanem abirateronu oraz najlepszym leczeniem wspomagającym.

Do oceny opłacalności stosowania kabazytakselu 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. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych: *TROPIC* (*de Bono 2010, Oudard 2011, Bahl 2013a*), *CARD* (*de Wit 2019, Fizazi 2020*), przy pomocy których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z najlepszym leczeniem wspomagającym oraz następujących badań obserwacyjnych: *CAPRO* (*Puente 2019*), *CASTOR* (*Caffo 2020*), *Caffo 2015*, *Gunduz 2015*, *Sonpavde 2015a*, *Houts 2014* i przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową: *Fryzek 2018*, *Tassinari 2018*, *Chen 2022*, przy pomocy których pośrednio porównano wnioskowaną technologię z enzalutamidem oraz octanem abirateronu.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model Markowa. 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 związane z przepisaniem i podaniem leków, koszty leczenia wspomagającego, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym, koszty opieki paliatywnej i terminalnej. 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 dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla KAB vs ENZ

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania kabazytakselu z enzalutamidem mają następujące parametry / scenariusze:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla KAB vs ABI

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania kabazytakselu z octanem abirateronu mają następujące parametry / scenariusze:

- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla KAB vs BSC

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania kabazytakselu z najlepszym leczeniem wspomagającym mają następujące parametry / scenariusze:

- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

Zastosowanie kabazytakselu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz w przypadku porównania wnioskowanej technologii z najlepszym leczeniem wspomagającym wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność leczenia produktem Cabazitaxel EVER Pharma®, finansowanie kabazytakselu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie kabazytakselu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel 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 kabazytakselu (Cabazitaxel EVER Pharma®) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczeni wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Interwencja:

- ⊕ kabazytaksel (KAB).

Komparatory:

- ⊕ enzalutamid (ENZ);
- ⊕ octan abirateronu (ABI);
- ⊕ najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel [*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 wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla kabazytakselu względem najlepszego leczenia wspomagającego oraz wyniki porównania pośredniego i badań obserwacyjnych dla kabazytakselu względem enzalutamidu i octanu abirateronu stosowanych w Polsce w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia do progresji (PFS), 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 oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy 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 15-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.4.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Porównanie pośrednie opublikowane w przeglądach systematycznych

Na podstawie porównania pośredniego wykonanego w ramach 3 przeglądów systematycznych *Fryzek 2018*, *Tassinari 2018* i *Chen 2022* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między octanem abirateronu vs kabazytakselem, a także między enzalutamidem vs kabazytakselem w odniesieniu do czasu przeżycia chorych.

Porównanie KAB vs ART

W części badań nie opublikowano wartości parametru HR, przedstawiono natomiast wartość mediany oraz informację, czy różnica między grupami była istotna statystycznie.

Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie DOC → KAB vs DOC → ART w zależności od badania wyniosła:

- ⊗ *CAPRO*: 20,3 vs n/o mies., HR=2,5 (95% CI: 0,4; 4,8), IS=TAK;
- ⊗ *Sonpavde 2015a*: 7,0 vs 17,0 mies., IS=TAK;
- ⊗ *Caffo 2015*: 26 vs 20 mies., IS=b.d.;
- ⊗ *Houts 2014*: 13,91 vs 10,56 mies., IS=NIE.

Wynik analiz podstawowych z badań *CAPRO* i *Sonpavde 2015a* wskazują na istotną statystycznie wyższą korzyść z leczenia ART niż KAB w odniesieniu do OS. W przypadku badania *Houts 2014* różnica między grupami nie była znamieną statystycznie. **Co istotne, wyniki dopasowanych analiz skorygowanych o wyjściowe charakterystyki chorych, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między KAB vs ART (badania *CAPRO* i *Sonpavde 2015a*).** Z kolei w badaniu *Houts 2014* odnotowano istotną statystycznie wyższą korzyść ze stosowania KAB vs ART.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie DOC → KAB vs DOC → ART w zależności od badania wyniosła:

- ⊗ *CASTOR*:

- ⊗ progresja kliniczna/radiologiczna/biochemiczna/zgon: 5,6 vs 6,1 mies., 1,31 (95% CI: 1,14; 1,51), IS=TAK
- ⊗ *CAPRO*:
 - ⊗ progresja kliniczna/radiologiczna: 6,4 vs 8,7 mies., HR=1,75 (1,18; 2,63), IS=TAK;
 - ⊗ progresja biochemiczna: 9,9 vs 9,2 mies., HR=1,28 (0,81; 2,04), IS=NIE;
- ⊗ *Gonduz 2015*:
 - ⊗ progresja radiologiczna/biochemiczna/zgon: 5,9 vs 6,7 mies., IS=NIE;
- ⊗ *Houts 2014*:
 - ⊗ brak definicji progresji choroby: 5,23 vs 6,05 mies., IS=NIE.

Podsumowując, w zależności od badania w różny sposób definiowano progresję choroby. Wyniki analiz podstawowych z badań wskazują na istotną statystycznie wyższą korzyść z leczenia ART niż KAB w odniesieniu do PFS w przypadku 2 badań *CASTOR* i *CAPRO*. W pozostałych badaniach *Gonduz 2015* i *Houts 2014* różnica między grupami nie była istotna statystycznie. **Należy zauważyć, że wyniki dopasowanych analiz skorygowanych o wyjściowe charakterystyki chorych, wykazały brak istotnych statystycznie różnic między KAB vs ART (badania *CASTOR*, *CAPRO* i *Houts 2014*).**

Porównanie KAB vs BSC

Wyniki badania *TROPIC* wskazują na **istotną statystycznie przewagę KAB w porównaniu z MIT** w populacji chorych wcześniej leczonych DOC dla:

- ⊗ **czasu przeżycia całkowitego**: HR=0,70 (95% CI: 0,59; 0,83) – **pierwszorzędowy punkt końcowy**. Wyniki zaktualizowanej analizy przeżycia potwierdziły **utrzymywanie się istotnej statystycznie dłuższej mediany OS**: HR=0,72 (95% CI: 0,61; 0,84);
- ⊗ czasu przeżycia wolnego od progresji choroby: HR=0,74 (95% CI: 0,64; 0,86);
- ⊗ czasu do wystąpienia progresji nowotworu: HR=0,61 (95% CI: 0,49; 0,76);
- ⊗ czasu do wystąpienia progresji PSA: HR: 0,75 (95% CI: 0,63; 0,90);
- ⊗ częstości występowania obiektywnej odpowiedzi: RD=0,10 (95%CI: 0,04; 0,16);
- ⊗ częstości występowania odpowiedzi PSA: RD:=0,21 (95% CI: 0,15; 0,28).

Różnica między grupami nie była istotna statystycznie w przypadku czasu do progresji bólu (HR=0,91 (95% CI: 0,69; 1,19)). Stan sprawności wg ECOG uległ poprawie, pozostał bez

zmian lub pogorszył się u porównywalnego odsetka chorych w grupie KAB vs MIT (nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami).

Wyniki badania *CARD* wskazują na **istotną statystycznie przewagę KAB w porównaniu z ART** w populacji chorych wcześniej leczonych DOC oraz ART dla:

- ⊗ **czasu przeżycia wolnego od progresji choroby określony na podstawie metody obrazowania: HR=0,54 (95%CI: 0,40; 0,73) – pierwszorzędowy punkt końcowy;**
- ⊗ czasu przeżycia całkowitego: HR=0,64 (95% CI: 0,46; 0,89);
- ⊗ czasu do progresji bólu: HR=0,55 (95% CI: 0,32; 0,97);
- ⊗ częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie: RD=0,25 (95% CI: 0,10; 0,40);
- ⊗ częstości występowania odpowiedzi PSA: RD=0,22 (95% CI: 0,11; 0,33).

Różnica między grupami nie była istotna statystycznie w przypadku czasu do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (HR=0,59 (0,35; 1,01)). Również w przypadku czasu do pogorszenia się wyniku wg FACT-P różnica między grupami nie była istotna statystycznie pomimo, iż mediana w grupie KAB był dłuższa niż w grupie ART (14,8 vs 8,9 mies.).

Zestawienie wyników z badań pierwotnych dla sekwencji DOC → KAB oraz DOC, ART → KAB

W przypadku zastosowania sekwencji leczenia **DOC → KAB** mediana PFS zawierała się w zakresie 2,8 – 8,5 mies. Z kolei mediana OS wynosiła 9,6 – 26 mies. Co więcej jedynie w badaniu *Pezaro 2014* mediana OS wyniosła <10 mies (9,6 mies.). W pozostałych badaniach mediana OS wyniosła ≥ ok. 13 mies. Redukcję poziomu PSA o ≥50% obserwowano u ok. 17 – 62% chorych.

Dla sekwencji **ART → DOC → KAB** mediana PFS wynosiła 4,2 – 10,7 mies., a mediana OS 12,7 – 14,9 mies. Redukcję poziomu PSA o ≥50% obserwowano dla odsetka chorych zawierającego się w zakresie 28 – 31%.

Dla sekwencji **DOC → ART → KAB** mediana PFS wynosiła 3,3 – 15,0 mies., a mediana OS 8 – 20,3 mies. W jednym badaniu raportowano medianą OS <10 mies. (w badaniu *Caffo 2015* mediana OS: 8 mies.), w pozostałych badaniach mediana OS wyniosła ≥ ok. 11 mies.

Redukcję poziomu PSA o $\geq 50\%$ obserwowano dla odsetka chorych zawierającego się w zakresie ok. 17 – 45%.

Duży rozrzut wyników dotyczących mediany OS oraz mediany PFS mogą odzwierciedlać heterogeniczność badań, w tym różnice w metodyce, wyjściowej charakterystyce chorych oraz definicji progresji choroby.

Analiza uzupełniająca

Na podstawie badania *Angelergues 2018* mediany OS dla sekwencji ADT → DOC → KAB, ADT → DOC → ART → KAB i ADT → DOC → KAB → ART były zbliżone. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami dla OS mierzonego od: rozpoznania mCRPC, od rozpoczęcia leczenia DOC, od rozpoczęcia leczenia KAB. Zbieżne wnioski uzyskano w badaniu *Delaney 2018*, w którym różnica dla ww. sekwencji również nie była istotna statystycznie w odniesieniu do OS.

Wyniki te wskazują, że niezależnie od linii leczenia terapia kabazytakselem przynosi korzyści terapeutyczne. Kabazytaksel zachowuje swoją aktywność przeciwnowotworową również u chorych uprzednio leczonych octanem abirateronu lub enzalutamidem.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Porównanie KAB vs ART

W badaniu *CAPRO* najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi zarówno w grupie DOC → KAB jak i DOC → ABI były: astenia, ból i niedokrwistość. Większość zdarzeń miała łagodny do umiarkowanego stopień nasilenia. Różnicę istotną statystycznie dla zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia odnotowano dla: anoreksji (20,5% w grupie KAB vs 7,0% w grupie ART), biegunki (31,8% w grupie KAB vs 8,0% w grupie ART), astenii (54,5% w grupie KAB vs 31,0% w grupie ART).

W badaniu *Houts 2014* nie przeprowadzono kompleksowej oceny bezpieczeństwa, wskazano jedynie, iż częstość występowania neutropenii była istotnie statystycznie wyższa w grupie DOC → KAB vs DOC → ART (15,0% vs 1,4%).

Porównanie KAB vs BSC

W badaniu *TROPIC* zgon odnotowano u 18 (4,9%) chorych w grupie DOC → KAB, gdzie najczęstszą przyczyną zgonów była neutropenia i jej konsekwencje klinicznie. W grupie DOC → MIT zgon wystąpił u 9 (2,4%) chorych, a jego najczęstszą przyczyną była progresja choroby. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Najczęściej występujące **zdarzenia niepożądane** raportowane podczas leczenia kabazytakselem obejmowały zaburzenia hematologiczne. Najczęściej występującym zaburzeniem hematologicznym o ≥ 3 stopniu nasilenia w grupie DOC → KAB była neutropenia (81,7%), leukopenia (68,2%) oraz niedokrwistość (10,5%). Powyższe zdarzenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej KAB w porównaniu z grupą MIT.

Wnioski ogólne dotyczące bezpieczeństwa kabazytakselu

Uzyskane wyniki wskazują na zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) raportowanych podczas leczenia KAB w badaniach obserwacyjnych oraz eksperymentalnych *TROPIC* i *CARD*. Na podstawie zebranych danych stwierdzono, że stosowanie kabazytakselu jest związane z występowaniem hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych. Stwierdzono również, że profil bezpieczeństwa kabazytakselu stosownego w II oraz III linii leczenia jest porównywalny. W badaniu *TROPIC* w ramieniu kabazytakselu obserwowano zgony, które najczęściej były związane z neutropenią i jej konsekwencjami klinicznymi. Większość zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu wystąpiła na początku badania oraz była związana z brakiem aktywnego leczenia zdarzeń niepożądanych. W związku z powyższym w celu minimalizacji negatywnych skutków neutropenii oraz biegunki należy wdrożyć odpowiednie leczenie podczas stosowania kabazytakselu.

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*.

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 kabazytakselu w porównaniu z enzalutamidem, octanem abirateronu oraz najlepszym leczeniem wspomagającym w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano niejednorodny model Markowa. 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).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia wykorzystane w analizie podstawowej są wygasające dla długości projekcji bliskiej 186 cyklom (przeżycie całkowite chorych było niższe niż 1,5%). W związku z tym przyjęto czas modelowania równy 180 cyklom, co przekłada się na 15-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni¹).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 365.

W modelu uwzględniono trzy stany:

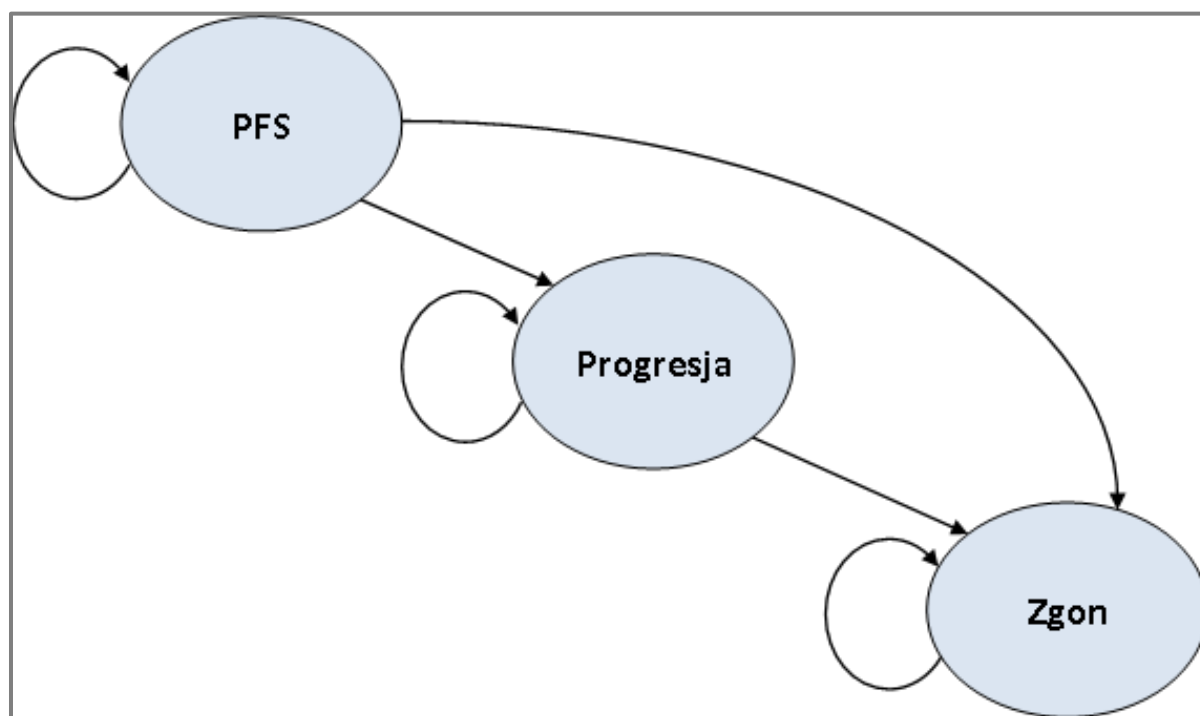
1. brak progresji choroby (PFS),
2. progresja choroby (PD),
3. zgon (ZGON).

¹ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach miesięcznych (co odpowiada długości jednego cyklu w modelu ekonomicznym) w horyzoncie dożywotnim. 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 PFS. W stanie PFS chory może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby (wówczas przechodzi na kolejną linię leczenia, w przypadku ścieżek leczenia KAB→ENZ→BSC, KAB→ABI→BSC chory ponownie trafia na aktywną terapię tzn. pozostaje w stanie PFS do momentu progresji i otrzymania BSC. Natomiast w przypadku ścieżek leczenia KAB→BSC,

ENZ→BSC, ABI→BSC, BSC→BSC chory przechodzi na terapię najlepszym leczeniem wspomagającym, utożsamianą ze stanem PD) lub do stanu ZGON.

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 PFS. W stanie PD chory otrzymuje leczenie w postaci BSC i pozostaje w tym stanie do śmierci (stan ZGON).

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

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

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

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 publikacji *Fizazi 2020*. W analizie wrażliwości wykorzystano użyteczności prezentowane w publikacjach: *Murasawa 2019*, *Dearden 2018*, *Okumura 2021*, *Fizazi 2020*. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych. Dane uwzględnione w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Użyteczności w analizie podstawowej i analizie wrażliwości

Parametr	Wartość użyteczności		Źródło
Jakość życia chorych leczonych kabazytakselem – analiza podstawowa	0,700		Fizazi 2020
Jakość życia chorych leczonych enzalutamidem – analiza podstawowa	0,700		

Parametr	Wartość użyteczności	[Redacted]	Źródło
<p>Jakość życia chorych leczonych octanem abirateronu – analiza podstawowa</p>	<p>0,700</p>	<p>[Redacted]</p>	
<p>Jakość życia chorych stosujących najlepsze leczenie wspomagające w stanie PFS – analiza podstawowa</p>	<p>0,600</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>Fizazi 2020</p>
<p>Jakość życia chorych stosujących najlepsze leczenie wspomagające w stanie PD – analiza podstawowa</p>	<p>0,600</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>Fizazi 2020</p>

Parametr	Wartość użyteczności		Źródło
Jakość życia chorych leczonych kabazytakselem – analiza wrażliwości	0,840		Murasawa 2019
Jakość życia chorych leczonych enzalutamidem – analiza wrażliwości	0,800		Dearden 2018
Jakość życia chorych leczonych octanem abirateronu – analiza wrażliwości	0,780		
Jakość życia chorych stosujących najlepsze leczenie wspomagające w stanie PFS – analiza wrażliwości	0,660		Okumura 2021

Parametr	Wartość użyteczności		Źródło
Jakość życia chorych stosujących najlepsze leczenie wspomagające w stanie PD – analiza wrażliwości	0,660		
Jakość życia chorych stosujących najlepsze leczenie wspomagające w stanie PFS – analiza wrażliwości	0,650		Fizazi 2020

Ze względu na odbiegającą w znacznym stopniu wartość użyteczności chorych z mCRPC po chemioterapii z publikacji *Barqawi 2019* wynoszącą 0,370 od wartości użyteczności przedstawionych w pozostałych publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia, odstąpiono od uwzględnienia tej wartości w ramach analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości. Natomiast stany leczenia, dla których w ramach publikacji *Payne 2022* przypisano wartości użyteczności nie są spójne ze stanami leczenia uwzględnionymi w ramach modelu ekonomicznego opracowanego na potrzeby

niniejszej analizy. Tym samym odstąpiono od uwzględniania w ramach analizy podstawowej oraz testowania w analizie wrażliwości wartości użyteczności z publikacji *Payne 2022*.

Wartości użyteczności do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono również w rozdziale 9. (Tabela 42.).

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 związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie 15-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowaną w modelu krzywą OS. Oceniono, że krzywe przeżycia wykorzystane w analizie podstawowej dla rozpatrywanych technologii są wygasające dla długości projekcji bliskiej 186 cyklom (przeżycie całkowite chorych było niższe niż 1,5%), w związku z czym przyjęto czas modelowania równy 180 cyklom, co przekłada się na 15-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni).

Wobec powyższego przyjęcie 15-letniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

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 najlepszego leczenia wspomagającego 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) 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 najlepszego leczenia wspomagającego).

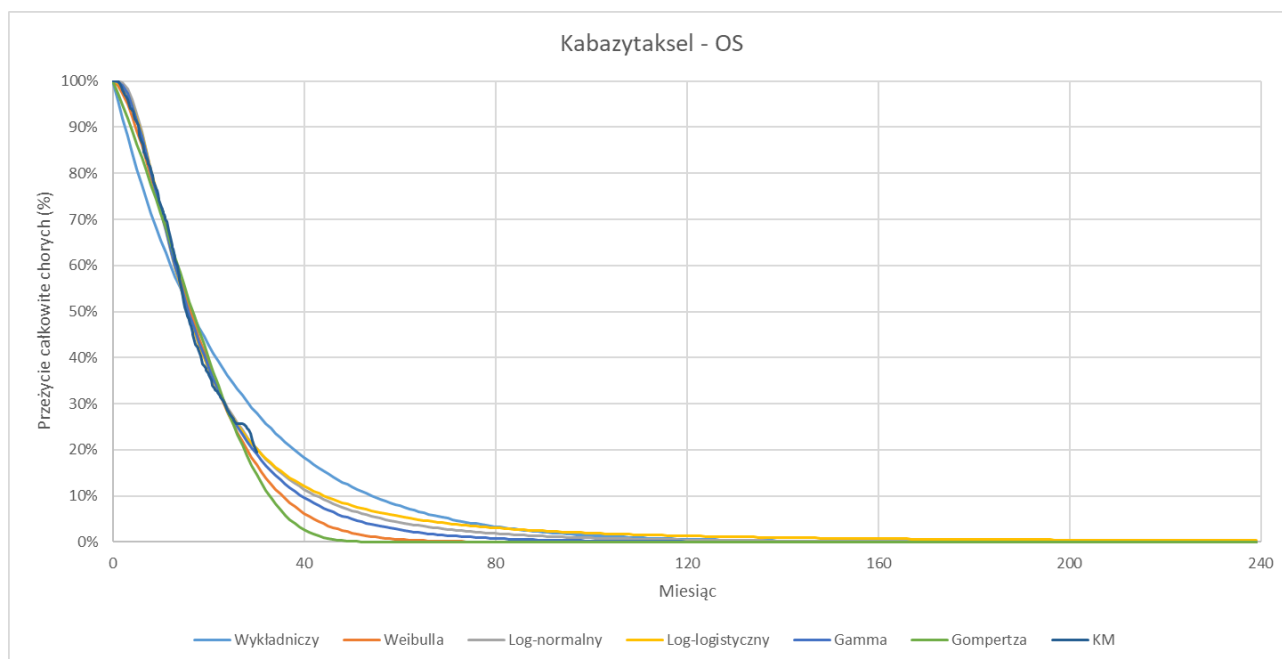
Dane KM dla punktu końcowego OS pozyskano z badań *TROPIC* (Oudard 2011), *AFFIRM* (Scher 2012), *COU-AA-301* (Fizazi 2012) oraz *CARD* (de Wit 2019). Dane z badania *CARD* (de Wit 2019) wykorzystane zostały wyłącznie w ramach analizy scenariuszy.



Na poniższych wykresach zaprezentowano krzywe KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego na podstawie danych z publikacji *Oudard 2011*.

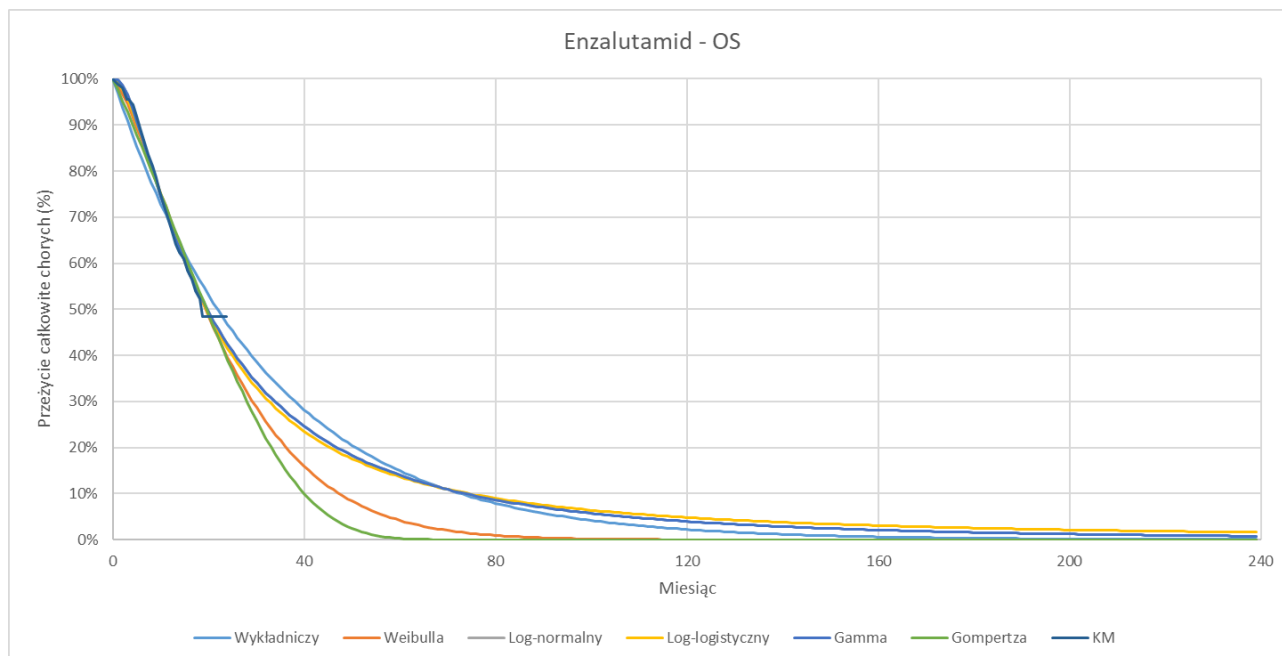
Rysunek 2.

Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego – dane z publikacji *Oudard 2011* dla kabazytakselu



W analizie podstawowej wykorzystano rozkład z najniższą wartością pierwiastka błędu średniokwadratowego, tj. rozkład Log-logistyczny.

Rysunek 4.
Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego – dane z publikacji Scher 2012

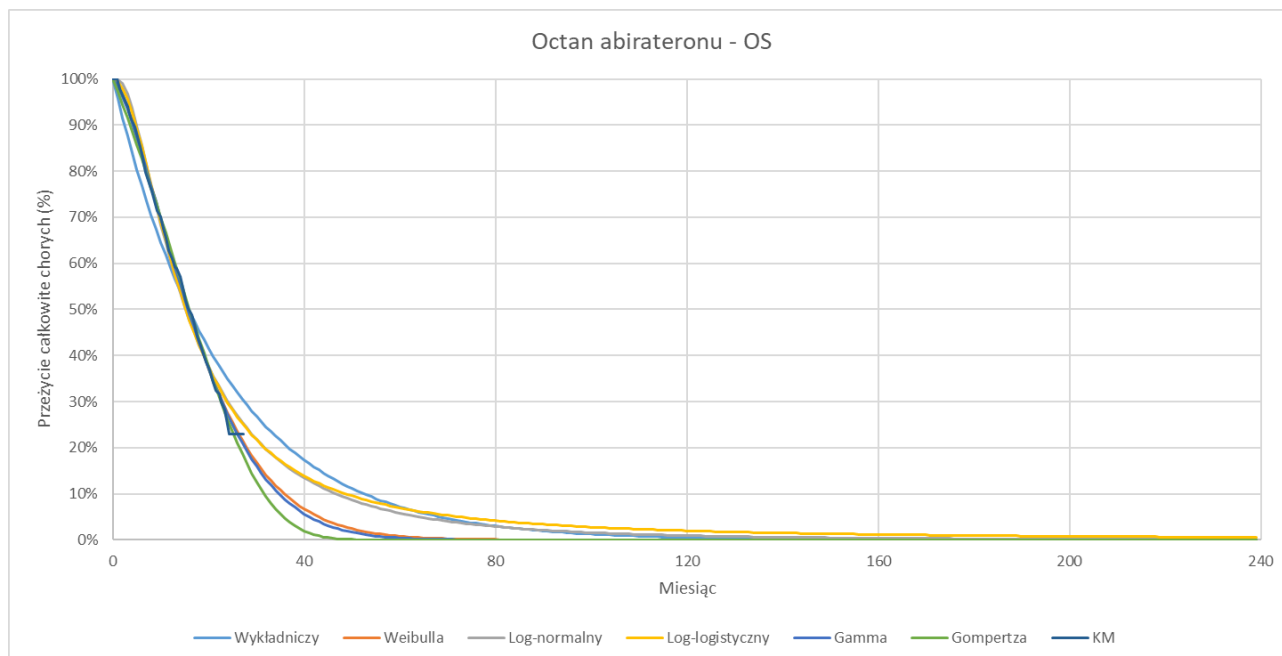


W analizie podstawowej wykorzystano rozkład z najniższą wartością pierwiastka błędu średniokwadratowego, tj. rozkład Gamma.

Kolejny wykres przedstawia krzywą KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego na podstawie danych z publikacji *Fizazi 2012*. [REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 5.
Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego – dane z publikacji *Fizazi 2012*

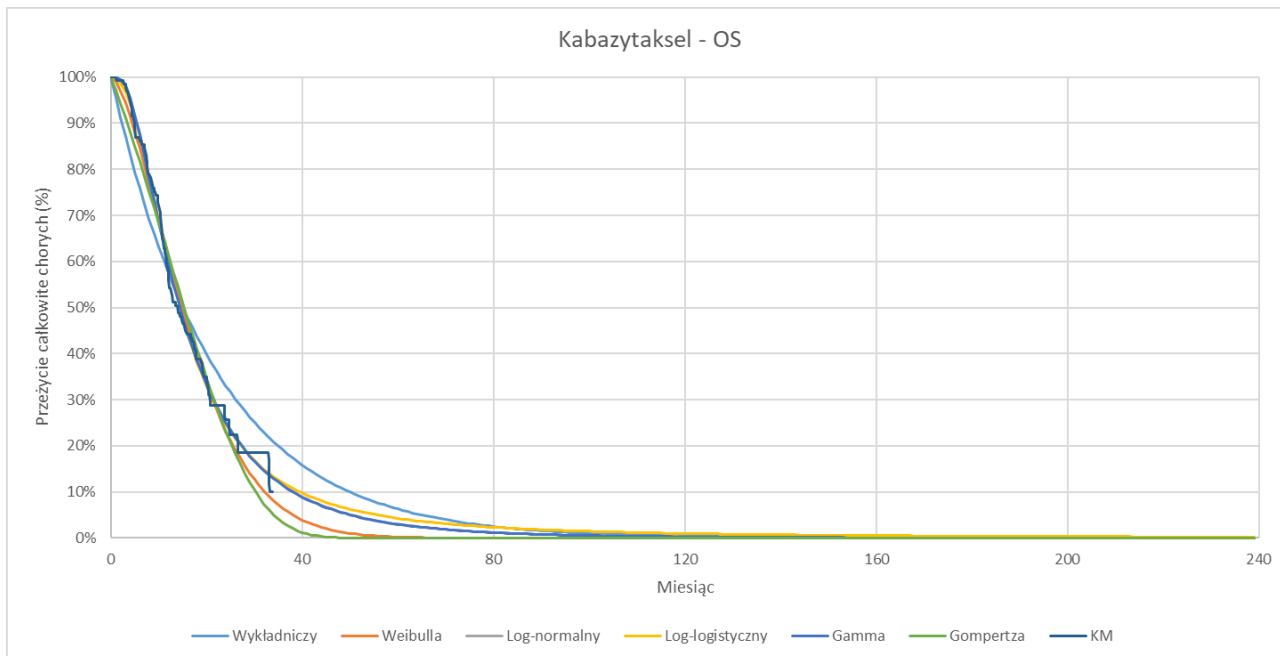


W analizie podstawowej wykorzystano rozkład z najniższą wartością pierwiastka błędu średniokwadratowego, tj. rozkład Gamma.

Kolejne wykresy przedstawiają krzywe KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego na podstawie danych z publikacji *de Wit 2019*. [REDACTED]

[REDACTED]

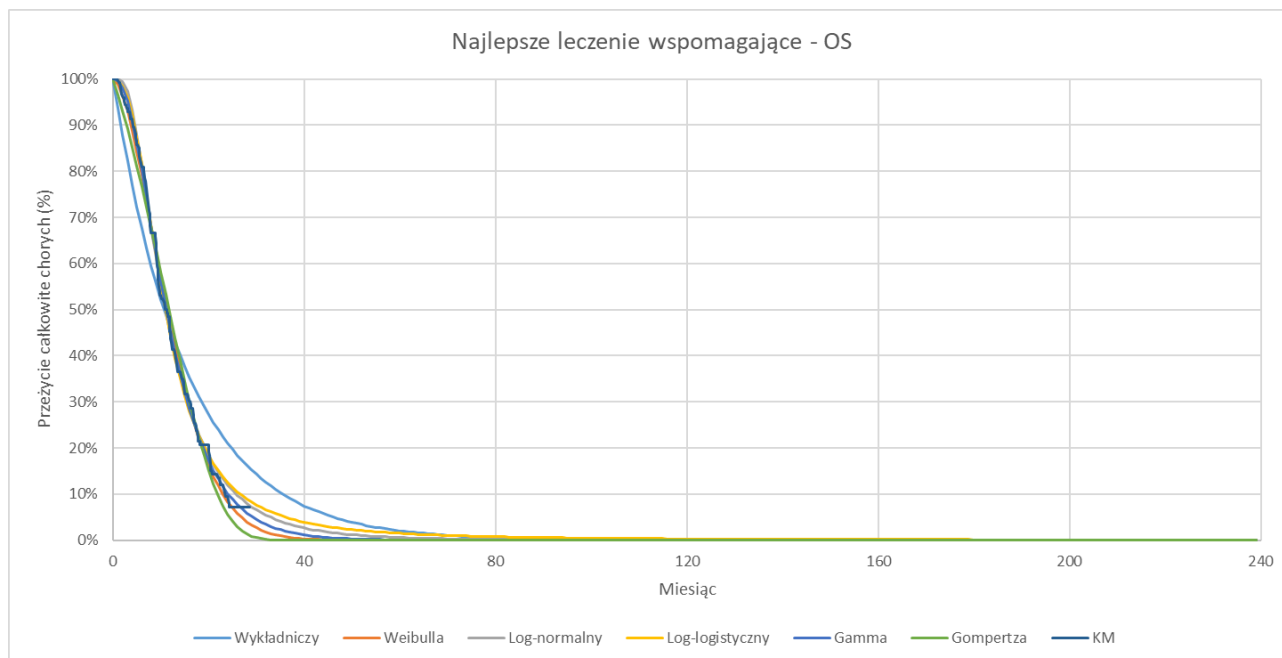
Rysunek 6.
Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego – dane z publikacji de Wit 2019 dla kabazytakselu



Najniższą wartość pierwiastka błędu średniokwadratowego uzyskano dla rozkładu Log-logistycznego.

Rysunek 7.

Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego – dane z publikacji de Wit 2019 dla najlepszego leczenia wspomagającego



Najniższą wartość pierwiastka błędu średniokwadratowego uzyskano dla rozkładu Gamma.

Alternatywne scenariusze (źródła danych KM oraz rozkłady wykorzystane do modelowania PFS) testowane w ramach niniejszej analizy szczegółowo opisano w rozdziale 9.

Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należyście uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należyście interpretowane.

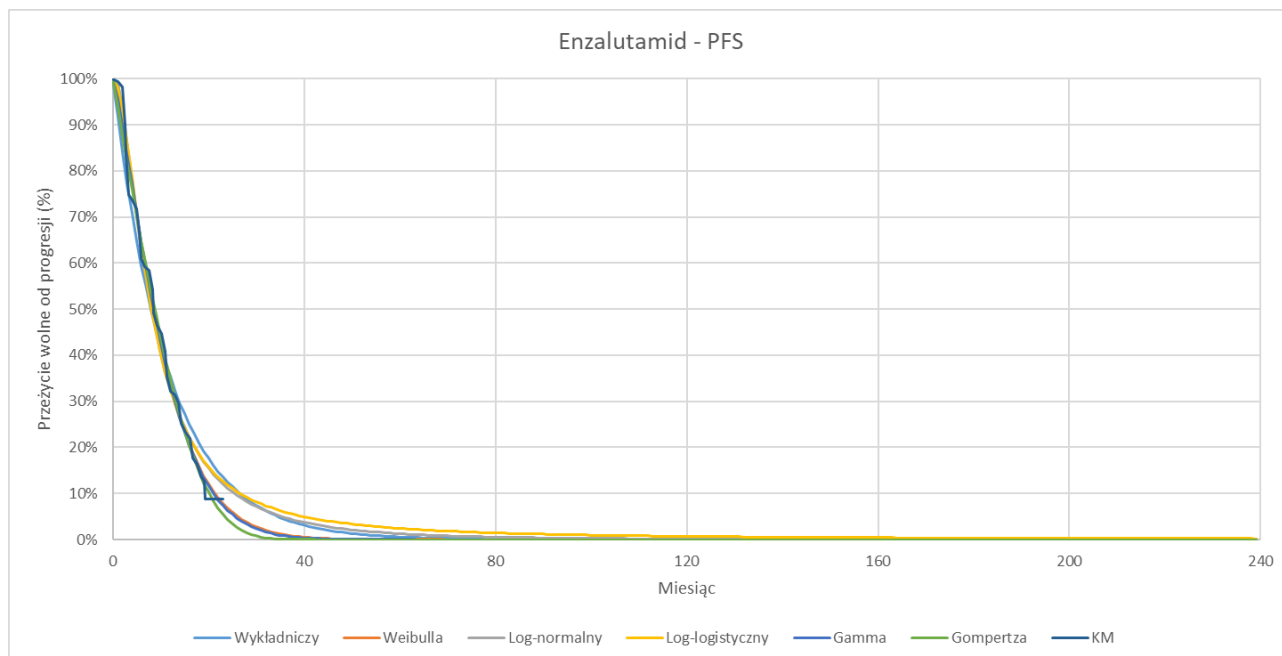
7.5. Czas przeżycia wolny od progresji

Jednym z punktów końcowych w badaniach *TROPIC* (de Bono 2010), *AFFIRM* (Scher 2012), *COU-AA-301* (de Bono 2011) oraz *CARD* (de Wit 2019) określającym skuteczność terapii był PFS, tj. czas przeżycia wolny od progresji choroby. W modelu, został on wykorzystany do określenia czasu przejścia między stanem PFS a stanem PD. Dane KM z badań *TROPIC* (de Bono 2010), *AFFIRM* (Scher 2012), *COU-AA-301* (de Bono 2011) oraz *CARD* (de Wit 2019) zostały wykorzystane do modelowania parametrycznych krzywych PFS przy czym danych z badania *CARD* (de Wit 2019) użyto wyłącznie w ramach analizy scenariuszy.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną technologię z enzalutamidem i octanem abirateronu oraz brak stwierdzenia w ramach 3 przeglądów systematycznych Fryzek 2018, Tassinari 2018 i Chen 2022 (porównanie pośrednie) istotności statystycznej różnicy między octanem abirateronu vs kabazytakselem, a także między enzalutamidem vs kabazytakselem w odniesieniu do czasu przeżycia chorych

Na poniższym wykresie zaprezentowano krzywą KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie danych z publikacji Scher 2012.

Rysunek 8.
Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od progresji choroby – dane z publikacji Scher 2012



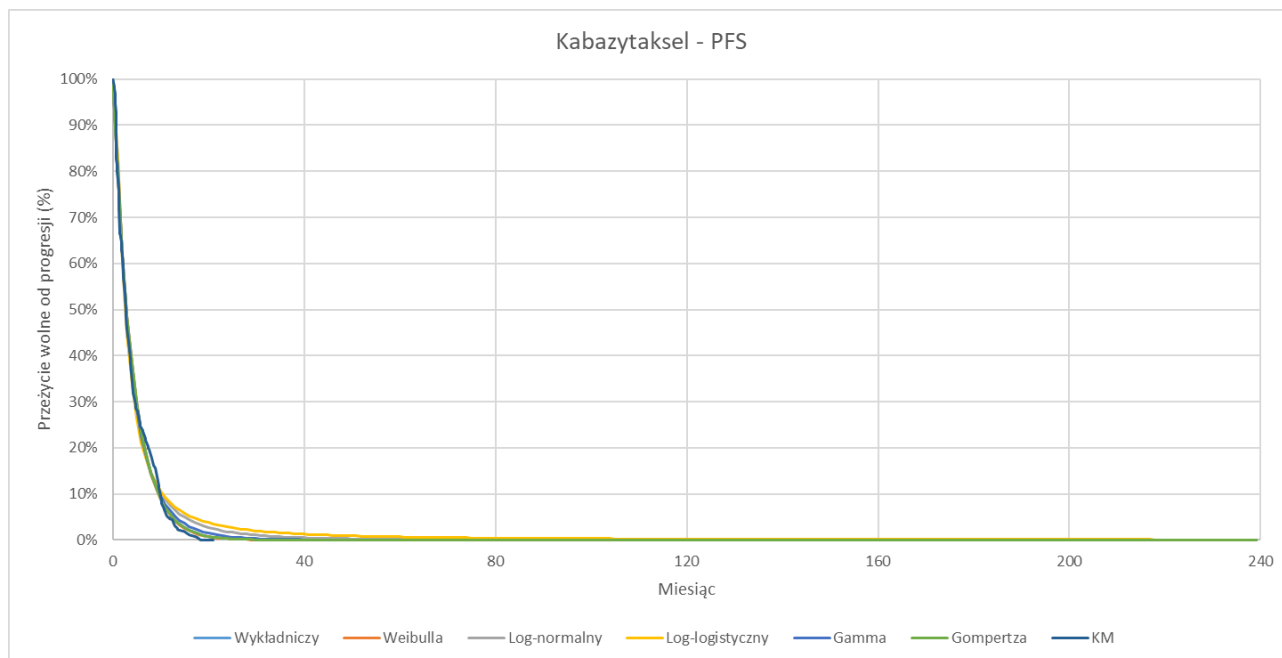
W analizie podstawowej wykorzystano rozkład z najniższą wartością pierwiastka błędu średniokwadratowego, tj. rozkład Gamma.

Kolejne wykresy przedstawiają krzywe KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie danych z publikacji *de Bono 2010*. [czarna klatka]

[czarna klatka]

Rysunek 9.

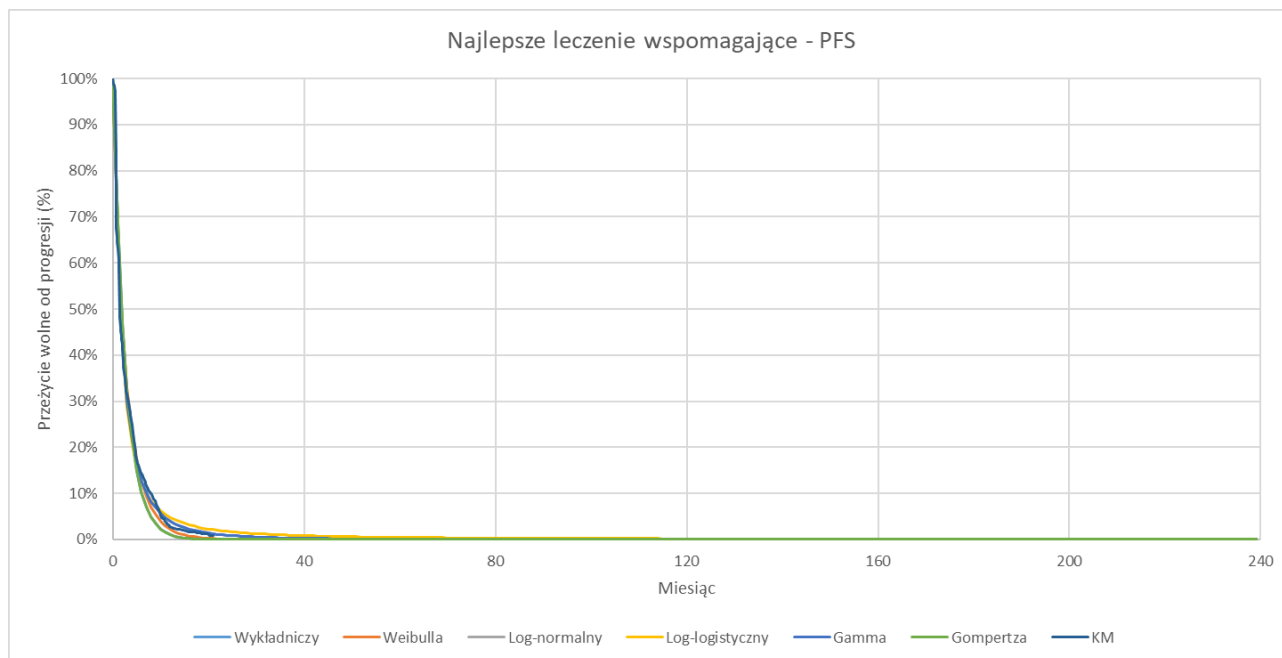
Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od progresji choroby – dane z publikacji *de Bono 2010* dla kabazytakselu



W analizie podstawowej wykorzystano rozkład z najniższą wartością pierwiastka błędu średniokwadratowego, tj. rozkład Gamma.

Rysunek 10.

Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od progresji choroby – dane z publikacji *de Bono 2010* dla najlepszego leczenia wspomagającego



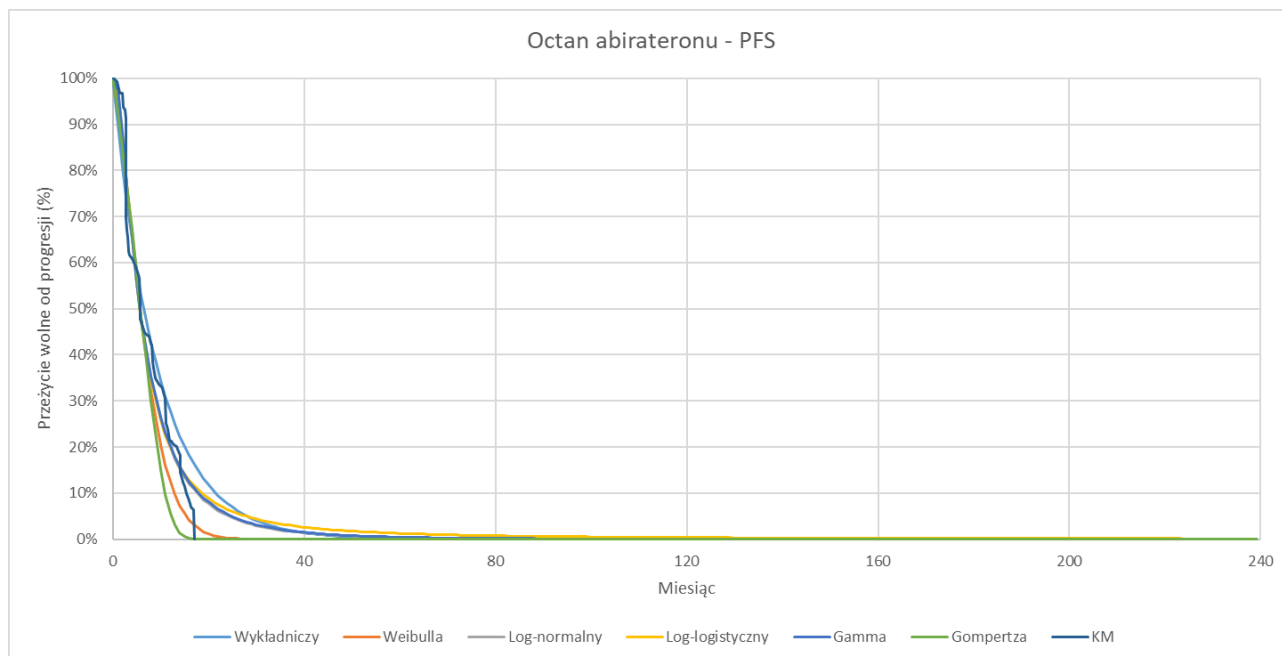
W analizie podstawowej wykorzystano rozkład z najniższą wartością pierwiastka błędu średniokwadratowego, tj. rozkład Log-normalny.

Kolejny wykres przedstawia krzywą KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie danych z publikacji *de Bono 2011*. [REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 11.

Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od progresji choroby – dane z publikacji *de Bono 2011*



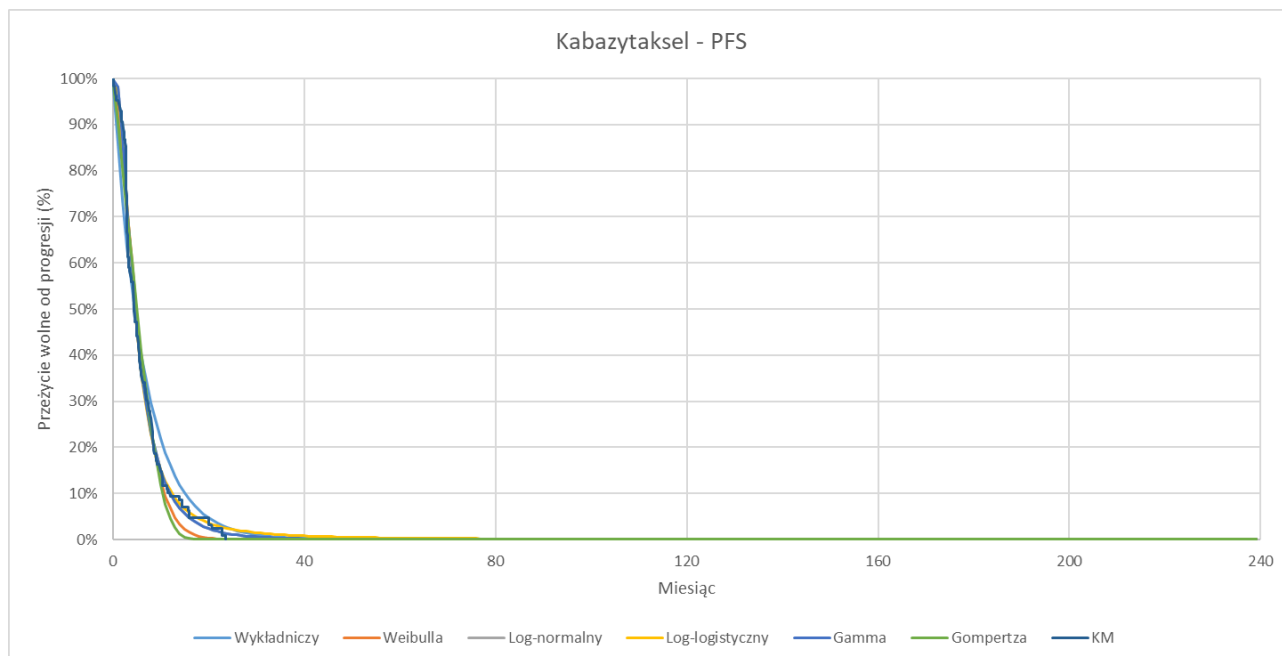
W analizie podstawowej wykorzystano rozkład z najniższą wartością pierwiastka błędu średniokwadratowego, tj. rozkład Gamma.

Kolejny wykres przedstawia krzywą KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie danych z publikacji *de Wit 2019*. [REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 12.

Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od progresji choroby – dane z publikacji de Wit 2019 dla kabazytakselu



Najniższą wartość pierwiastka błędu średniokwadratowego uzyskano dla rozkładu Log-normalnego.

Alternatywne scenariusze (źródła danych KM oraz rozkłady wykorzystane do modelowania PFS) testowane w ramach niniejszej analizy szczegółowo opisano w rozdziale 9.

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 przepisania i podania leków;
- ⊗ koszty leczenia wspomagającego;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym;
- ⊗ koszty opieki paliatywnej i terminalnej.

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 *Wykazu leków refundowanych, danych refundacyjnych NFZ, Komunikatu DGL* oraz *Bazy leków – medycyny praktycznej*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, opieka paliatywna i hospicyjna, dla rehabilitacji leczniczej oraz programów zdrowotnych w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie rehabilitacja*].

8.1. Koszt leków

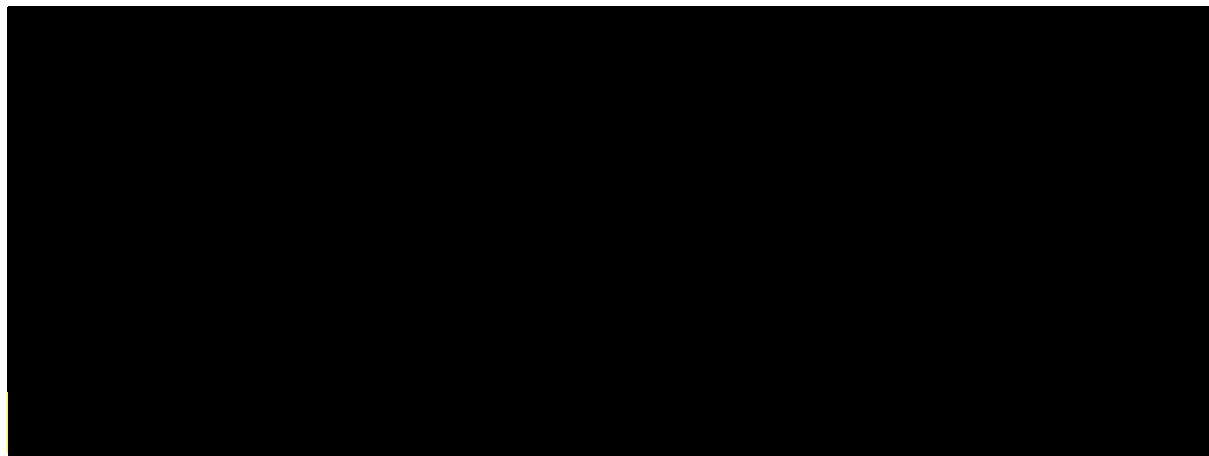
Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

8.1.1. Dawkowanie leków

KABAZYTAKSEL

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma®* określono, że w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel, kabazytaksel podawany jest w dawce wynoszącej 25 mg/m² pc., podawanej w 1-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg, podawanym codziennie podczas leczenia. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących kabazytaksel zalecana jest modyfikacja dawki z 25 mg/m² pc. do 20 mg/m² pc., podawanych w 1-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie. W oparciu o dane z publikacji *de Wit 2019* ustalono, iż 78,57% chorych stosuje dawkę wynoszącą 25 mg/m² pc., podawanej w 1-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie a pozostali chorzy (21,43%) przyjmują zmniejszoną wielkość dawki. Na podstawie raportu *NICE TA391* określono, iż średnia powierzchnia ciała chorego wyrażona w m² wynosi 2,01 (odchylenie standardowe 0,21 m²). Dla powyższych wartości średniej oraz odchylenia standardowego wygenerowano rozkład normalny w celu ustalenia jaki odsetek chorych stosować będzie poszczególne prezentacje leku Cabazitaxel EVER Pharma®. Udział chorych leczonych prezentacjami wnioskowanej technologii zawierającymi odpowiednio 45, 50 oraz 60 mg kabazytakselu zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Odsetek chorych stosujących poszczególne wielkości leku Cabazitaxel EVER Pharma®



Szczegóły dotyczące oszacowań przedstawiono w modelu ekonomicznym stanowiącym nieodłączony element niniejszego opracowania.

Ponadto w analizie podstawowej uwzględniono tzw. wastage – założenie o niepełnym zużyciu opakowań wnioskowanej technologii. W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie opcji wastage.

ENZALUTAMID

W oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Xtandi*® określono, iż w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel, enzalutamid podawany jest w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej 160 mg (cztery tabletki/kapsułki po 40 mg).

OCTAN ABIRATERONU

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga*® określono, że w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel, zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1000 mg (dwie tabletki 500 mg) podawana jednorazowo raz na dobę, w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu w dawce 10 mg na dobę.

NAJLEPSZE LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

W oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Zomikos*® określono, iż w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z

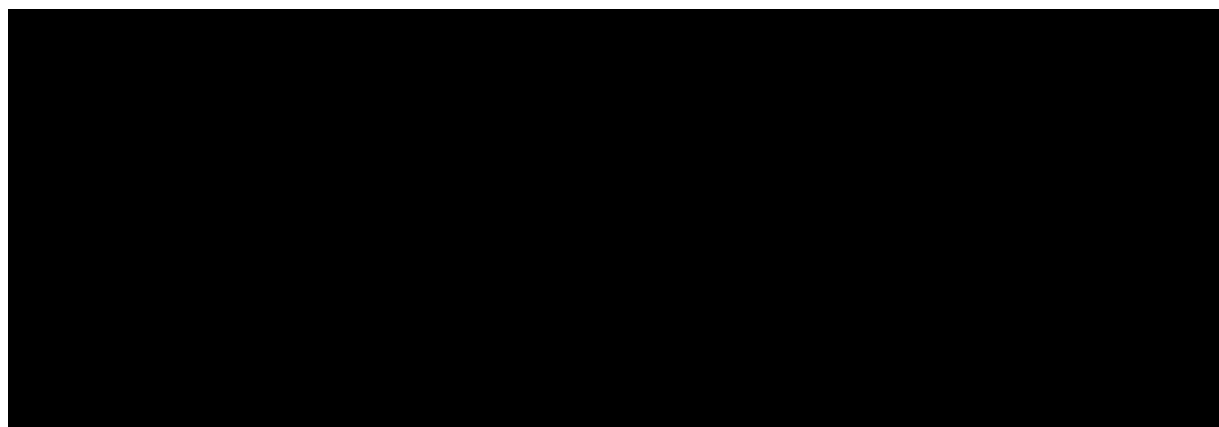
przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel, kwas zoledronowy (bisfosfonian) podawany jest w dawce 4 mg co 3-4 tygodnie. W niniejszej analizie przyjęto, że kwas zoledronowy podawany jest w dawce 4 mg co 4 tygodnie.

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Dexamethasone KRKA®* określono, że w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel, deksametazon jest zwykle podawany w dawkach od 0,5 mg do 10 mg na dobę, w zależności od leczonej choroby. W ramach niniejszej analizy uwzględniono dawkę wynoszącą 10 mg na dobę.

W oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego DHC Continus®* określono, iż w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel, dihydrokodeina podawana jest w dawce wynoszącej 60 mg lub 120 mg (1 lub 2 tabletki) co 12 godzin. W niniejszej analizie przyjęto, że dihydrokodeina podawana jest w dawce wynoszącej 60 mg co 12 godzin.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 3.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej



8.1.2. Ceny leków

KABAZYTAKSEL

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 ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3. W związku z powyższym przyjęto, że lek Cabazitaxel EVER Pharma®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 6 ml, będzie wyznaczał podstawę limitu w grupie.

[Redacted content]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 4.).

Tabela 4.
Ceny leku uwzględnione w analizie (PLN)

[Redacted table content]

Prednizon jest obecnie finansowany w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową (dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań) bądź bezpłatnie do wysokości jego limitu finansowania (w przypadku nowotworów złośliwych). Koszt prednizonu określono na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Do wyceny wykorzystano prezentację leku stanowiącą podstawę limitu grupy limitowej 82.5, *Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison*. Ceny leku przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 5.).

Tabela 5.
Ceny leku uwzględnione w analizie – prednizon (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg, 100 szt.	20,79	22,45	23,57	29,60

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi 0,00 PLN. Zatem koszt za opakowanie w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej wynosi 29,60 PLN.

ENZALUTAMID

Enzalutamid jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie podstawowej uwzględniono koszt oszacowany na podstawie *Sprawozdania z działalności NFZ* oraz *danych refundacyjnych NFZ*. Szczegóły dotyczące kalkulacji kosztu ENZ przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Koszt enzalutamidu uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)

Substancja	Liczba zrefundowanych mg w 2021 roku	Wartość refundacji w 2021 roku	Cena za 1 mg – pers. NFZ/wspólna
Enzalutamid	95 975 747,00	171 230 697,45	1,78

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym koszt enzalutamidu jest oszacowany na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Poniższa tabela przedstawia ceny poszczególnych prezentacji zawierających enzalutamid.

Tabela 7.
Ceny leków zawierających enzalutamid uwzględnione w analizie wrażliwości (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
Enzalutamid	Xtandi, kaps. miękkie, 40 mg, 112 szt.	12 312,00	13 392,00	14 061,60
Enzalutamid	Xtandi, tabl. powl., 40 mg, 112 szt.	12 312,00	13 296,96	13 961,81

OCTAN ABIRATERONU

Octan abirateronu jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie podstawowej uwzględniono koszt oszacowany na podstawie *Sprawozdania z działalności NFZ* oraz *danych refundacyjnych NFZ*. Szczegóły dotyczące kalkulacji kosztu ABI przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Koszt octanu abirateronu uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)

Substancja	Liczba zrefundowanych mg w 2021 roku	Wartość refundacji w 2021 roku	Cena za 1 mg – pers. NFZ/wspólna
Octan abirateronu	212 654 029,60	47 415 310,70	0,22

W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym koszt octanu abirateronu jest oszacowany na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Poniższa tabela przedstawia ceny produktu leczniczego Zytiga® zawierającego octan abirateronu.

Tabela 9.
Ceny produktu leczniczego Zytiga® zawierającego octan abirateronu uwzględnione w analizie wrażliwości (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
Octan abirateronu	Zytiga, tabl. powl., 500 mg, 60 szt.	12 400,00	13 392,00	14 061,60

Opis wyceny prednizonu przedstawiono bezpośrednio pod opisem kosztu wnioskowanej technologii.

NAJLEPSZE LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

Kwas zoledronowy jest obecnie finansowany w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową oraz w katalogu leków stosowanych w

chemioterapii i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Koszt kwasu zoledronowego oszacowano w oparciu o *Komunikat DGL*. Zgodnie z danymi zawartymi w *Komunikacie DGL* koszt za 1 mg kwasu zoledronowego wynosi 11,31 PLN zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej.

Deksametazon jest obecnie finansowany w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Koszt deksametazonu określono na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Do wyceny wykorzystano prezentację leku stanowiącą podstawę limitu grupy limitowej 81.2, *Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego*. Ceny leku przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10.).

Tabela 10.
Ceny leku uwzględnione w analizie – deksametazon w postaci do podawania doustnego (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg, 20 szt.	93,60	101,09	106,14	119,95

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi 11,38 PLN. Zatem koszt za opakowanie w perspektywie płatnika publicznego wynosi 108,57 PLN, odpowiednio w perspektywie wspólnej 119,95 PLN.

Dihydrokodeina jest obecnie finansowana w aptece na receptę i wydawana jest świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania bądź bezpłatnie do wysokości limitu w zależności od wskazania refundacyjnego. Koszt dihydrokodeiny określono na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Do wyceny wykorzystano prezentację leku stanowiącą podstawę limitu grupy limitowej 150.2, *Opioidowe leki przeciwbólowe - dihydrokodeina*. Ceny leku przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 11.).

Tabela 11.
Ceny leku uwzględnione w analizie – dihydrokodeina (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna
Dihydrokodeina	DHC Continus, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg, 60 szt.	31,20	33,70	35,39	43,20

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi 0,00 PLN. Zatem koszt za opakowanie w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej wynosi 43,20 PLN.

8.2. Koszty przepisania i podania leków

W analizie przyjęto, iż koszt przepisania i podania leków zależec będzie od formy w jakiej występują.

Kabazytaksel występuje w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Założono, iż koszt podania wnioskowanej technologii będzie rozliczany w ramach świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*, którego koszt wynosi 486,72 PLN zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe*.

Enzalutamid refundowany w ramach *Programu lekowego leczenia raka gruczołu krokowego* występuje w postaci kapsułek miękkich/tabletek powlekanych. W związku z tym nie zachodzi potrzeba przyjmowania chorego w ambulatorium w celu podania leku. Tym samym koszt podania enzalutamidu będzie wynosić 0,00 PLN.

Octan abirateronu występuje w formie tabletek powlekanych. Nie zachodzi zatem potrzeba przyjmowania chorego w ambulatorium w celu podania leku. Koszt podania octanu abirateronu tym samym będzie wynosić 0,00 PLN.

Koszt podania leków stosowanych w ramach najlepszego leczenia wspomagającego został uwzględniony w ramach wyceny kosztu monitorowania.

8.3. Koszty leczenia wspomagającego

Leczenie wspomagające stosowane przez chorych leczonych kabazytakselem, enzalutamidem oraz octanem abirateronu wraz z odsetkami określono na podstawie danych

z raportu *NICE TA712*. Chorzy stosowali leki przeciwhistaminowe, blokery receptora H2, leki przeciwwymiotne, steroid (prednizolon), czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) oraz bisfosfonian. Na podstawie *ChPL Cabazitaxel EVER Pharma®* określono, iż deksametazon stosowany jest w premedykacji.

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w populacji dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel w ramach BSC stosuje się bisfosfoniany, kortykosteroidy i leki przeciwbólowe. Tym samym w analizie ekonomicznej przyjęto, iż w ramach najlepszego leczenia wspomagającego dostępne są następujące technologie medyczne:

- ⊗ bisfosfoniany (kwas zoledronowy);
- ⊗ steroidy (deksametazon);
- ⊗ leki przeciwbólowe (dihydrokodeina).

Założono, iż wszyscy chorzy z ramienia BSC w ramach leczenia wspomagającego będą stosować kwas zoledronowy, deksametazon oraz dihydrokodeinę.

Dokładne zestawienie odsetków chorych stosujących poszczególne leki w ramach leczenia wspomagającego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.

Odsetek chorych stosujących poszczególne leki w ramach leczenia wspomagającego

Terapia	KAB	ENZ	ABI	BSC
Leki przeciwhistaminowe	100%	9%	9%	0%
Blokery receptora H2	100%	5%	5%	0%
Leki przeciwwymiotne	100%	5%	5%	0%
Steroid (prednizolon)	100%	4%	100%	0%
G-CSF	25%	0%	0%	0%
Bisfosfonian	47%	4%	4%	100%
Deksametazon	100%*	0%	0%	100%
Leki przeciwbólowe (dihydrokodeina)	0%	0%	0%	100%

* Mimo iż w raporcie *NICE TA712* nie wskazano na stosowanie deksametazonu w ramach leczenia wspomagającego, to jednak na podstawie *ChPL Cabazitaxel EVER Pharma®* określono, iż deksametazon stosowany jest w premedykacji. W związku z powyższym przyjęto, iż 100% chorych leczonych kabazytaksem będzie stosować deksametazon.

8.3.1. Dawkowanie leków stosowanych w ramach leczenia wspomagającego

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

Na podstawie raportu *NICE TA712* określono, iż w przypadku leków przeciwhistaminowych stosowano leki zawierające chlorfenaminę. Nie odnaleziono preparatów zawierających wyłącznie chlorfenaminę. W związku z powyższym uwzględniono lek Fervex ExtraTabs zawierający chlorfenaminę oraz paracetamol. Dawkowanie określono na podstawie *WHO* jako 12 mg na dobę. Zgodnie z *ChPL Fervex ExtraTabs*®, w przypadku wysokiej lub utrzymującej się gorączki, lub wystąpienia objawów nadkażenia, lub jeśli objawy utrzymują się powyżej 5 dni, leczenie należy poddać ponownej ocenie. W związku z powyższym założono, iż chlorfenamina będzie stosowana przez 5 dni.

W przypadku blokerów receptora H₂ w analizie uwzględniono preparat zawierający ranitydynę. Dawkowanie ranitydyny określono na podstawie *ChPL Ranitydyna Aurovitas*®, wynosi ono 150 mg dwa razy na dobę.

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.

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

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.

W poniższej tabeli zaprezentowano podsumowanie dawkowania leków stosowanych w ramach leczenia wspomagającego.

Tabela 13.

Dawkowanie leków stosowanych w ramach leczenia wspomagającego, uwzględnione w analizie

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Średnie dawkowanie leku w ujęciu tygodniowym (mg)
Leki przeciwhistaminowe (chlorfenamina)	4,00	60,00
Blokery receptora H2 (ranitydyna)	150,00	2 100,00
Leki przeciwwymiotne (ondansetron)	8,00	80,00
Steroid (prednizolon)	10,00	70,00
G-CSF (filgrastym)	300,00 µg	2 100,00 µg

Dawkowanie kwasu zoledronowego, deksametazonu oraz dihydrokodeiny przedstawiono w rozdziale 8.1.1.

8.3.2. Ceny leków stosowanych w ramach leczenia wspomagającego

Wszystkie leki, dla których w powyższym rozdziale (rozdział 8.3.1.) określono dawkowanie, są obecnie finansowane w ramach *Wykazu leków refundowanych*, wyjątek stanowi substancja chlorfenamina, która nie jest refundowana.

Koszt chlorfenaminy określono na podstawie *Bazy leków – medycyny praktycznej*. Szczegóły dotyczące wyceny tej substancji prezentuje poniższa tabela.

Tabela 14.

Wycena chlorfenaminy (PLN)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Cena detaliczna za opakowanie w perspektywie NFZ	Cena detaliczna za opakowanie w perspektywie wspólnej
Chlorphenamine + Paracetamolom	Fervex ExtraTabs, tabletki powlekane; 1 tabl. zawiera: 500 mg paracetamolu, 4 mg maleinianu chlorfenaminy	16 tabl.	0,00	17,95

Koszt ranitydyny oraz prednizolonu określono na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. W przypadku ranitydyny refundowana jest jedna prezentacja leku zawierająca tę substancję czynną, tj. produkt leczniczy Ranitydyna Aurovitas®. Natomiast do wyceny prednizolonu wykorzystano prezentację leku stanowiącą podstawę limitu grupy limitowej 82.4,

Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon. Szczegóły wyceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Wycena ranitydyny oraz prednizolonu (PLN)

Substancja	Prezentacja	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Koszt za opakowanie – pers. NFZ	Koszt za opakowanie – pers. wspólna
Ranitidinum	Ranitydina Aurovitas, tabl. powł., 150 mg, 60 szt.	6,06	6,36	8,77	5,57	8,77
Prednisolonum	Predasol, tabl., 20 mg, 20 szt.	27,00	28,35	35,10	30,83	35,10

Z kolei koszt ondansetronu oraz filgrastymu oszacowano w oparciu o *Komunikat DGL*. Wycenę przedstawia poniższa tabela.

Tabela 16.
Wycena ondansetronu oraz filgrastymu (PLN)

Substancja	Koszt 1 mg – pers. NFZ/wspólna (PLN)
Ondansetron	0,31
Filgrastym	98,67

Wycenę kwasu zoledronowego, deksametazonu oraz dihydrokodeiny przedstawiono w rozdziale 8.1.2.

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt dzienny oraz koszt miesięczny (na cykl) stosowania poszczególnych substancji. Koszty te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Koszt leków stosowanych w ramach leczenia wspomagającego, uwzględniony w analizie (PLN)

	Koszt dzienny		Koszt w cyklu miesięcznym	
	Pers. NFZ	Pers. wspólna	Pers. NFZ	Pers. wspólna
Leki przeciwhistaminowe (chlorfenamina)	0,00	3,37	0,00	16,83
Blokery receptora H2 (ranitydina)	0,19	0,29	5,65	8,90
Leki przeciwwymiotne (ondansetron)	4,99	4,99	24,94	24,94
Steroid (prednisolon)	0,77	0,88	23,46	26,71
G-CSF (filgrastym)	29,60	29,60	414,41	414,41

	Koszt dzienny		Koszt w cyklu miesięcznym	
	Pers. NFZ	Pers. wspólna	Pers. NFZ	Pers. wspólna
Bisfosfonian (kwas zoledronowy)	1,62	1,62	49,19	49,19
Deksametazon	6,79	7,50	206,54	228,19
Leki przeciwbólowe (dihydrokodeina)	1,44	1,44	43,83	43,83

Podsumowanie kosztów leczenia wspomagającego w zależności od ramienia leczenia przedstawia poniższa tabela.

Tabela 18.

Koszt leczenia wspomagającego w zależności od ramienia leczenia (PLN)

Terapia	KAB	ENZ	ABI	BSC
Koszt dzienny – pers. NFZ (PLN)	20,89	0,35	1,09	9,84
Koszt dzienny – pers. wspólna (PLN)	25,18	0,67	1,51	10,55
Koszt na cykl – pers. NFZ (PLN)	387,32	4,44	26,96	299,56
Koszt na cykl – pers. wspólna (PLN)	432,29	6,24	31,88	321,21

8.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Na podstawie opisu proponowanego programu lekowego określono, iż zestaw badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia w przypadku chorych leczonych kabazytaksem nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia w *Programie lekowym leczenia raka gruczołu krokowego* u chorych stosujących enzalutamid lub octan abirateronu. W związku z powyższym przyjęto, iż monitorowanie leczenia chorych stosujących kabazytaksel, enzalutamid lub octan abirateronu rozliczane będzie w ramach świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego*, którego koszt wynosi 2 758,08 PLN zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe*. Tym samym koszt monitorowania w ramieniu KAB, ENZ oraz ABI na cykl wynosi 229,84 PLN w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej. Z kolei w przypadku chorych stosujących najlepsze leczenie wspomagające założono, iż koszt monitorowania na cykl będzie rozliczany w ramach świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego koszt wynosi 75,00 PLN zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie danych dotyczących monitorowania (rodzajów świadczeń, odsetka chorych u których wykonuje się dane świadczenie oraz częstości ich wykonywania) z raportu *NICE TA712*. W poniższych tabelach przedstawiono dane dotyczące monitorowania wykorzystane w analizie wrażliwości.

Tabela 19.

Alternatywne dane dotyczące monitorowania leczenia chorych stosujących kabazytaksel (PLN)

Rodzaj świadczenia/badania	KAB		
	Odsetek chorych, u których wykonuje się świadczenie/badanie (%)	Liczba wizyt	Co ile tygodni wykonuje się świadczenie/badania
Wizyta u onkologa	100%	1	3,00
Wizyta ambulatoryjna u pielęgniarki	0%	0	0,00
Wizyta pielęgniarki środowiskowej	0%	0	0,00
Tomografia komputerowa	5%	1	6,00
Rezonans magnetyczny	5%	1	6,00
Elektrokardiogram	5%	1	6,00
Ultradźwięki	5%	1	6,00
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	5%	1	6,00
Morfologia krwi	100%	1	3,00
Próby wątrobowe	100%	1	3,00
Badania funkcjonowania nerek	100%	1	3,00
Badanie poziomu PSA	100%	1	3,00

Tabela 20.

Alternatywne dane dotyczące monitorowania leczenia chorych stosujących enzalutamid (PLN)

Rodzaj świadczenia/badania	ENZ		
	Odsetek chorych, u których wykonuje się świadczenie/badanie (%)	Liczba wizyt	Co ile tygodni wykonuje się świadczenie/badania
Wizyta u onkologa	50%	1	8,00
Wizyta ambulatoryjna u pielęgniarki	50%	1	8,00
Wizyta pielęgniarki środowiskowej	100%	0	6,00
Tomografia komputerowa	100%	1	39,00
Rezonans magnetyczny	5%	1	12,00
Elektrokardiogram	0%	1	6,00

Rodzaj świadczenia/badania	ENZ		
	Odsetek chorych, u których wykonuje się świadczenie/badanie (%)	Liczba wizyt	Co ile tygodni wykonuje się świadczenie/badania
Ultradźwięki	0%	1	6,00
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	100%	1	39,00
Morfologia krwi	100%	1	8,00
Próby wątrobowe	100%	1	8,00
Badania funkcjonowania nerek	100%	1	8,00
Badanie poziomu PSA	100%	1	8,00

Tabela 21.

Alternatywne dane dotyczące monitorowania leczenia chorych stosujących octan abirateronu (PLN)

Rodzaj świadczenia/badania	ABI		
	Odsetek chorych, u których wykonuje się świadczenie/badanie (%)	Liczba wizyt	Co ile tygodni wykonuje się świadczenie/badania
Wizyta u onkologa	50%	1	4,00
Wizyta ambulatoryjna u pielęgniarki	50%	1	4,00
Wizyta pielęgniarki środowiskowej	50%	1	4,00
Tomografia komputerowa	100%	3	66,70
Rezonans magnetyczny	0%	0	0,00
Elektrokardiogram	0%	0	0,00
Ultradźwięki	0%	0	0,00
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	20%	1	12,00
Morfologia krwi	100%	1	4,00
Próby wątrobowe	50%	1	4,00
Badania funkcjonowania nerek	100%	1	4,00
Badanie poziomu PSA	100%	1	4,00

W przypadku chorych stosujących najlepsze leczenie wspomagające wykorzystano taki sam zestaw danych jak w przypadku chorych leczonych enzalutamidem.

Poniżej opisano sposób wyceny poszczególnych świadczeń/badań wykonywanych w ramach monitorowania (analiza wrażliwości).

KOSZT WIZYTY U ONKOLOGA

W analizie przyjęto, że jednorazowy koszt wizyty u onkologa chorego leczonego w ramach programu lekowego będzie rozliczany w ramach świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowej* koszt takiej wizyty wynosi 108,16 PLN. Natomiast koszt wizyty u onkologa dla chorych w trakcie leczenia BSC będzie rozliczany w ramach świadczenia: *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego koszt wynosi 75,00 PLN zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

KOSZT WIZYTY AMBULATORYJNEJ U PIEŁĘGNIARKI ORAZ KOSZT WIZYTY PIEŁĘGNIARKI ŚRODOWISKOWEJ

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

TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA

Koszt wykonania tomografii komputerowej wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem 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 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 Elektrocardiogram z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem)*, której koszt wynosi 80,00 PLN.

ULTRADŹWIĘKI

Zgodnie z *Zarządzeniem rehabilitacja* oraz *Informatorem o umowach NFZ 2022* koszt świadczenia z zakresu fizjoterapii ambulatoryjnej: *ultradźwięki miejscowe* wynosi 3,94 PLN.

SCYNTYGRAFIA CAŁEGO CIAŁA (UKŁAD KOSTNY)

Koszt świadczenia zaczerpnięto z *Zarządzenia 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 ORAZ 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.

Na podstawie powyższych danych wyznaczono koszt dzienny oraz koszt na cykl realizacji poszczególnych świadczeń/badań w zależności od stosowanego leczenia. Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 22.

Alternatywna wycena kosztu monitorowania leczenia chorych stosujących kabazytaksel (PLN)

Rodzaj świadczenia/badania	KAB			
	Liczba wizyt na rok	Liczba wizyt na dzień	Koszt jednostkowy (PLN)	Koszt dzienny (PLN)
Wizyta u onkologa	17,39	0,05	108,16	5,15
Wizyta ambulatoryjna u pielęgniarki	0,00	0,00	0,00	0,00
Wizyta pielęgniarki środowiskowej	0,00	0,00	0,00	0,00
Tomografia komputerowa	8,70	0,02	415,00	0,49
Rezonans magnetyczny	8,70	0,02	746,00	0,89
Elektrokardiogram	8,70	0,02	80,00	0,10
Ultradźwięki	8,70	0,02	3,94	0,00
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	8,70	0,02	388,00	0,46
Morfologia krwi	17,39	0,05	44,00	2,10
Próby wątrobowe	17,39	0,05	75,00	3,57
Badania funkcjonowania nerek	17,39	0,05	75,00	3,57
Badanie poziomu PSA	17,39	0,05	44,00	2,10
Całkowity koszt dzienny (PLN)				18,43
Całkowity koszt na cykl (PLN)				560,90

Tabela 23.

Alternatywna wycena kosztu monitorowania leczenia chorych stosujących enzalutamid (PLN)

Rodzaj świadczenia/badania	ENZ			
	Liczba wizyt na rok	Liczba wizyt na dzień	Koszt jednostkowy (PLN)	Koszt dzienny (PLN)
Wizyta u onkologa	6,52	0,02	108,16	0,97
Wizyta ambulatoryjna u pielęgniarki	6,52	0,02	0,00	0,00
Wizyta pielęgniarki środowiskowej	0,00	0,00	0,00	0,00
Tomografia komputerowa	1,34	0,00	415,00	1,52
Rezonans magnetyczny	4,35	0,01	746,00	0,44
Elektrokardiogram	8,70	0,02	80,00	0,00
Ultradźwięki	8,70	0,02	3,94	0,00
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	1,34	0,00	388,00	1,42

Rodzaj świadczenia/badania	ENZ			
	Liczba wizyt na rok	Liczba wizyt na dzień	Koszt jednostkowy (PLN)	Koszt dzienny (PLN)
Morfologia krwi	6,52	0,02	44,00	0,79
Próby wątrobowe	6,52	0,02	75,00	1,34
Badania funkcjonowania nerek	6,52	0,02	75,00	1,34
Badanie poziomu PSA	6,52	0,02	44,00	0,79
Całkowity koszt dzienny (PLN)				8,60
Całkowity koszt na cykl (PLN)				261,80

Tabela 24.

Alternatywna wycena kosztu monitorowania leczenia chorych stosujących octan abirateronu (PLN)

Rodzaj świadczenia/badania	ABI			
	Liczba wizyt na rok	Liczba wizyt na dzień	Koszt jednostkowy (PLN)	Koszt dzienny (PLN)
Wizyta u onkologa	13,04	0,04	108,16	1,93
Wizyta ambulatoryjna u pielęgniarki	13,04	0,04	0,00	0,00
Wizyta pielęgniarki środowiskowej	13,04	0,04	0,00	0,00
Tomografia komputerowa	2,35	0,01	415,00	2,67
Rezonans magnetyczny	0,00	0,00	746,00	0,00
Elektrokardiogram	0,00	0,00	80,00	0,00
Ultradźwięki	0,00	0,00	3,94	0,00
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	4,35	0,01	388,00	0,92
Morfologia krwi	13,04	0,04	44,00	1,57
Próby wątrobowe	13,04	0,04	75,00	1,34
Badania funkcjonowania nerek	13,04	0,04	75,00	2,68
Badanie poziomu PSA	13,04	0,04	44,00	1,57
Całkowity koszt dzienny (PLN)				12,68
Całkowity koszt na cykl (PLN)				386,02

Tabela 25.

Alternatywna wycena kosztu monitorowania leczenia chorych stosujących najlepsze leczenie wspomagające (PLN)

Rodzaj świadczenia/badania	BSC			
	Liczba wizyt na rok	Liczba wizyt na dzień	Koszt jednostkowy (PLN)	Koszt dzienny (PLN)
Wizyta u onkologa	6,52	0,02	75,00	0,67
Wizyta ambulatoryjna u pielęgniarki	6,52	0,02	0,00	0,00
Wizyta pielęgniarki środowiskowej	0,00	0,00	0,00	0,00
Tomografia komputerowa	1,34	0,00	415,00	1,52
Rezonans magnetyczny	4,35	0,01	746,00	0,44
Elektrokardiogram	8,70	0,02	80,00	0,00
Ultradźwięki	8,70	0,02	3,94	0,00
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	1,34	0,00	388,00	1,42
Morfologia krwi	6,52	0,02	44,00	0,79
Próby wątrobowe	6,52	0,02	75,00	1,34
Badania funkcjonowania nerek	6,52	0,02	75,00	1,34
Badanie poziomu PSA	6,52	0,02	44,00	0,79
Całkowity koszt dzienny (PLN)				8,31
Całkowity koszt na cykl (PLN)				252,79

8.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych określono na podstawie następujących badań: *TROPIC*, *PREVAIL* oraz *COU-AA-302*. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 26.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

	mHRPC							
	TROPIC		PREVAIL				COU-AA-302	
	KAB		ENZ		PLA		ABI	
Liczba pacjentolat	913,00		1180,10		541,60		707,50	
Zdarzenie niepożądane	Liczba zdarzeń	Częstość na rok	Liczba zdarzeń	Częstość na rok	Liczba zdarzeń	Częstość na rok	Liczba zdarzeń	Częstość na rok
Ból brzucha	7	0,01		0,00		0,00		0,00

	mHRPC							
Niedokrwistość	39	0,04	29	0,02	25	0,05		0,00
Artralgia	4	0,00		0,00		0,00	11	0,02
Astenia	17	0,02		0,00		0,00		0,00
Ból pleców	14	0,02	22	0,02	25	0,05		0,00
Ból kości	3	0,00	12	0,01	20	0,04		0,00
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego		0,00	18	0,02	10	0,02		0,00
Biegunka	23	0,03		0,00		0,00		0,00
Duszność	5	0,01		0,00		0,00	13	0,02
Zmęczenie	18	0,02		0,00		0,00	13	0,02
Gorączka neutropeniczna	28	0,03		0,00		0,00		0,00
Hematuria	7	0,01		0,00		0,00		0,00
Nadciśnienie tętnicze		0,00	59	0,05	19	0,04	23	0,03
Hipokaliemia		0,00		0,00		0,00	14	0,02
Leukopenia	253	0,28		0,00		0,00		0,00
Nudności	7	0,01		0,00		0,00		0,00
Neutropenia	303	0,33		0,00		0,00		0,00
Zatrzymanie płynów		0,00		0,00		0,00	5	0,01
Ból	4	0,00		0,00		0,00		0,00
Ból kończyn	6	0,01		0,00		0,00		0,00
Trombocytopenia	15	0,02		0,00		0,00		0,00
Wymioty	7	0,01		0,00		0,00		0,00
Łączna liczba zdarzeń	760	0,83	140	0,12	99	0,18	79	0,11

Założono, iż koszt związany z leczeniem każdego z wymienionych wyżej zdarzeń niepożądanych będzie rozliczany w ramach świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego koszt wynosi 75,00 PLN zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

8.5.1. Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

Na podstawie oszacowań kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania wyznaczono koszt leczenia na cykl w zależności od stosowanej substancji. Koszty te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)

Terapia	KAB	ENZ	ABI	BSC*
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na cykl – pers. NFZ/wspólna (PLN)	5,20	0,74	0,70	1,14

* Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących najlepsze leczenie wspomagające określono na podstawie danych z grupy kontrolnej (PLA) z badania *PREVAIL*

8.5.2. Obniżka użyteczności wynikająca z wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych może przyczynić się do pogorszenia jakości życia chorych. W związku z powyższym w niniejszej analizie uwzględniono obniżkę jakości życia wynikającą z wystąpienia konkretnych zdarzeń niepożądanych. Szczegóły dotyczące wartości obniżki użyteczności przypisanej danemu zdarzeniu niepożądanemu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Wartość obniżki użyteczności	Źródło
Ból brzucha	-0,07	<i>Doyle 2008</i>
Niedokrwistość	-0,12	<i>Swinburn 2010</i>
Artralgia	-0,07	<i>Doyle 2008</i>
Astenia	-0,13	<i>Lloyd 2006, Nafees 2008, Swinburn 2010</i>
Ból pleców	-0,07	<i>Doyle 2008</i>
Ból kości	-0,07	<i>Doyle 2008</i>
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	-0,13	Przyjęto taki sam spadek użyteczności jak w przypadku zmęczenia
Biegunka	-0,14	<i>Lloyd 2006, Nafees 2008, Swinburn 2010</i>
Duszność	-0,05	<i>Doyle 2008</i>

Zdarzenie niepożądane	Wartość obniżki użyteczności	Źródło
Zmęczenie	-0,13	Lloyd 2006, Nafees 2008, Swinburn 2010
Gorączka neutropeniczna	-0,12	Lloyd 2006, Nafees 2008
Hematuria	0,00	Założenie
Nadciśnienie tętnicze	-0,15	Swinburn 2010
Hipokaliemia	0,00	Założenie
Leukopenia	-0,09	Przyjęto taki sam spadek użyteczności jak w przypadku neutropenii
Nudności	-0,15	Nafees 2008, Swinburn 2010
Neutropenia	-0,09	Nafees 2008
Zatrzymanie płynów	-0,07	Hall 2019
Ból	-0,07	Doyle 2008
Ból kończyn	-0,07	Doyle 2008
Trombocytopenia	-0,09	Przyjęto taki sam spadek użyteczności jak w przypadku neutropenii
Wymioty	-0,08	Lloyd 2006, Nafees 2008

W celu wyznaczenia wartości obniżki przypadającej na cykl w zależności od stosowanego leczenia wykorzystano dane dotyczące czasu trwania obniżki użyteczności wynikającej z wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 29.

Czas trwania obniżki użyteczności wynikającej z wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Czas trwania obniżki użyteczności wynikającej z wystąpienia zdarzenia niepożądanego (liczba dni)	Źródło
Ból brzucha	10,50	NICE TA377
Niedokrwistość	10,50	NICE TA377
Artralgia	10,50	NICE TA377
Astenia	91,25	NICE TA377
Ból pleców	10,50	NICE TA377
Ból kości	10,50	NICE TA377
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	91,25	Przyjęto taki sam czas trwania obniżki użyteczności jak w przypadku zmęczenia
Biegunka	10,50	NICE TA377
Duszność	10,50	NICE TA377
Zmęczenie	91,25	NICE TA377
Gorączka neutropeniczna	10,50	NICE TA377
Hematuria	10,50	Przyjęto taki sam czas trwania obniżki użyteczności jak w przypadku neutropenii

Zdarzenie niepożądane	Czas trwania obniżki użyteczności wynikającej z wystąpienia zdarzenia niepożądanego (liczba dni)	Źródło
Nadciśnienie tętnicze	10,50	NICE TA377
Hipokaliemia	30,42	NICE TA377
Leukopenia	91,25	NICE TA377
Nudności	10,50	NICE TA377
Neutropenia	10,50	NICE TA377
Zatrzymanie płynów	10,50	NICE TA377
Ból	10,50	NICE TA377
Ból kończyn	10,50	NICE TA377
Trombocytopenia	10,50	NICE TA377
Wymioty	10,50	NICE TA377

Na podstawie powyższych danych określono obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych przypadające na cykl w zależności od stosowanego leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły.

Tabela 30.

Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych na cykl

Terapia	KAB	ENZ	ABI	BSC
Obniżka użyteczności wynikająca z wystąpienia zdarzeń niepożądanych	-0,000740	-0,000072	-0,000068	-0,000090

8.6. Koszt leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wycenę poszczególnych zdarzeń związanych z układem kostnym oraz podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń kostnych i oszacowanie obniżek użyteczności wynikających z ich wystąpienia.

8.6.1. 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 dzieli się na dwa etapy: postępowanie doraźne oraz leczenie przyczynowe.

W postępowaniu doraźnym stosuje się 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.

Deksametazon w postaci roztworu do wstrzykiwań jest obecnie finansowany w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Koszt deksametazonu określono na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Do wyceny wykorzystano prezentację leku stanowiącą podstawę limitu grupy limitowej 1161.0, *Deksametazon w postaci do wstrzykiwań*. Ceny leku przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 31.).

Tabela 31.
Ceny leku uwzględnione w analizie – deksametazon w postaci do wstrzykiwań (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
Dexamethasonum	Demezon, roztwór do wstrzykiwań, 8 mg/ml, 1 amp. 2,5 ml	13,50	14,58	15,31

Koszt za opakowanie w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej wynosi 15,31 PLN.

Wycenę deksametazonu występującego w postaci do podawania doustnego przedstawiono w rozdziale 8.1.2.

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. Podsumowanie kosztu leczenia ZURK zaprezentowano w poniższej tabeli. Z kolei szczegóły kalkulacji kosztu leczenia zespołu ucisku rdzenia kręgowego przedstawiono w modelu ekonomicznym stanowiącym nieodłączony element niniejszego opracowania.

Tabela 32.
Średni koszt leczenia ZURK (PLN)

Zdarzenie związane z układem kostnym	Średni koszt z perspektywy NFZ (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej (PLN)
Zespół ucisku rdzenia kręgowego	8 494,23	8 499,21

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 33.
Średni koszt operacji kości (PLN)

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

8.6.3. Patologiczne złamania kości

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

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

8.6.4. 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 34.
Średni koszt radioterapii kości (PLN)

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

8.6.5. Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym

W celu wyznaczenia średniego kosztu leczenia zdarzeń kostnych wykorzystano dane z publikacji *Fizazi 2020* oraz badań *AFFIRM* oraz *COU-AA-301*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Częstość występowania zdarzeń kostnych

	mCRPC		mHRPC (PD2-3)
	<i>Fizazi 2020</i>		<i>AFFIRM + COU-AA-301</i>
	KAB	ENZ/ABI	PLA
Liczba pacjentolat	98,90*	96,60*	1572,20

Zdarzenie związane z układem kostnym	mCRPC				mHRPC (PD2-3)	
	Liczba zdarzeń	Częstość na rok	Liczba zdarzeń	Częstość na rok	Liczba zdarzeń	Częstość na rok
Zespół ucisku rdzenia kręgowego	4	0,04	4	0,04	176	0,11
Operacja kości	0	0,00	0	0,00	39	0,02
Patologiczne złamania kości	6	0,06	8	0,08	100	0,06
Radioterapia kości	14	0,14	23	0,24	586	0,37
Łączna liczba zdarzeń	24	0,24	35	0,36	901	0,57

* Na podstawie publikacji *Fizazi 2020* określono, iż mediana czasu obserwacji w badaniu *CARD* wyniosła 9,2 miesiąca a leczonych w ramieniu kabazytakselu oraz enzalutamidu/octanu abirateronu było odpowiednio 129 i 126 chorych. Na tej podstawie wyznaczono liczby pacjentolat.

Na podstawie oszacowań kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń związanych z układem kostnym oraz częstości ich występowania wyznaczono koszt na cykl leczenia zdarzeń kostnych w zależności od stosowanej substancji. Koszty te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń kostnych (PLN)

Terapia	KAB	ENZ	ABI	BSC*
Koszt leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym na cykl – pers. NFZ (PLN)	166,60	249,60	249,60	398,87
Koszt leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym na cykl – pers. wspólna (PLN)	166,61	249,62	249,62	398,92

* Częstość występowania zdarzeń związanych z układem kostnym u chorych stosujących najlepsze leczenie wspomagające określono na podstawie danych z grupy kontrolnej (PLA) z badań *AFFIRM* oraz *COU-AA-301*

W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie w przypadku chorych leczonych kabazytakselem kosztu leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym równoważnego kosztowi leczenia zdarzeń kostnych w przypadku chorych stosujących ENZ/ABI oraz BSC.

8.6.6. Obniżka użyteczności wynikająca z wystąpienia zdarzeń związanych z układem kostnym

Progresja choroby, przerzuty do kości oraz towarzyszące terapiom zdarzenia związane z układem kostnym, mogą pogorszyć jakość życia chorych. Dlatego też w analizie uwzględniono spadek jakości życia wynikający z wystąpienia konkretnych zdarzeń kostnych. Na podstawie danych z badania *PREVAIL* określono wartość obniżki użyteczności przypisaną danemu zdarzeniu kostnemu. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń kostnych

Zdarzenie związane z układem kostnym	Wartość obniżki użyteczności
Zespół ucisku rdzenia kręgowego	-0,24
Operacja kości	-0,06
Patologiczne złamania kości	-0,20
Radioterapia kości	-0,06

W celu wyznaczenia wartości obniżki przypadającej na cykl w zależności od stosowanego leczenia wykorzystano dane dotyczące częstości występowania zdarzeń związanych z układem kostnym przedstawione w powyższym podrozdziale. Poniższa tabela przedstawia obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń kostnych na cykl.

Tabela 38.
Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń kostnych na cykl

Terapia	KAB	ENZ	ABI	BSC
Obniżka użyteczności wynikająca z wystąpienia zdarzeń związanych z układem kostnym	-0,000153	-0,000428	-0,000428	-0,000428

8.7. Koszt opieki paliatywnej i terminalnej

W analizie założono, iż chorzy w ramach leczenia paliatywnego otrzymywać będą opiekę terminalną związaną z zaawansowanym stanem choroby. Świadczenia z zakresu opieki terminalnej oraz hospicyjnej wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem opieka paliatywna i hospicyjna*. Na podstawie raportu *Ciałkowska-Rysz 2018* określono, że średni czas hospitalizacji chorego w opiece paliatywnej wynosi 13 dni. Przyjęto, iż 50% chorych przebywa w hospicjum stacjonarnym, a 50% w hospicjum domowym. Wycenę punktową świadczeń w hospicjum stacjonarnym oraz domowym oszacowano w oparciu o *Informator o umowach NFZ*

2022, zgodnie z którym koszt Świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym wynosi 56,56 PLN za 1 punkt. Z kolei koszt Świadczeń w hospicjum domowym wynosi 55,21 PLN za 1 punkt. Koszt Świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym jest zróżnicowany ze względu na sposób żywienia chorych. Zatem ostatecznie w analizie jako dzienny koszt Świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym 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. Szczegóły dotyczące wyceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Szczegóły dotyczące wyceny kosztu leczenia paliatywnego (PLN)

Nazwa zakresu świadczeń	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa / waga punktowa produktu rozliczeniowego	Cena produktu rozliczeniowego (osobodzień)	Średnia cena produktu rozliczeniowego (osobodzień)	Źródło
świadczenia w hospicjum domowym	osobodzień w hospicjum domowym	1,00	55,21	55,21	
świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	6,10	345,05	449,69	Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Informator o umowach NFZ 2022
	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo	7,95	449,69		
	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo	9,80	554,34		

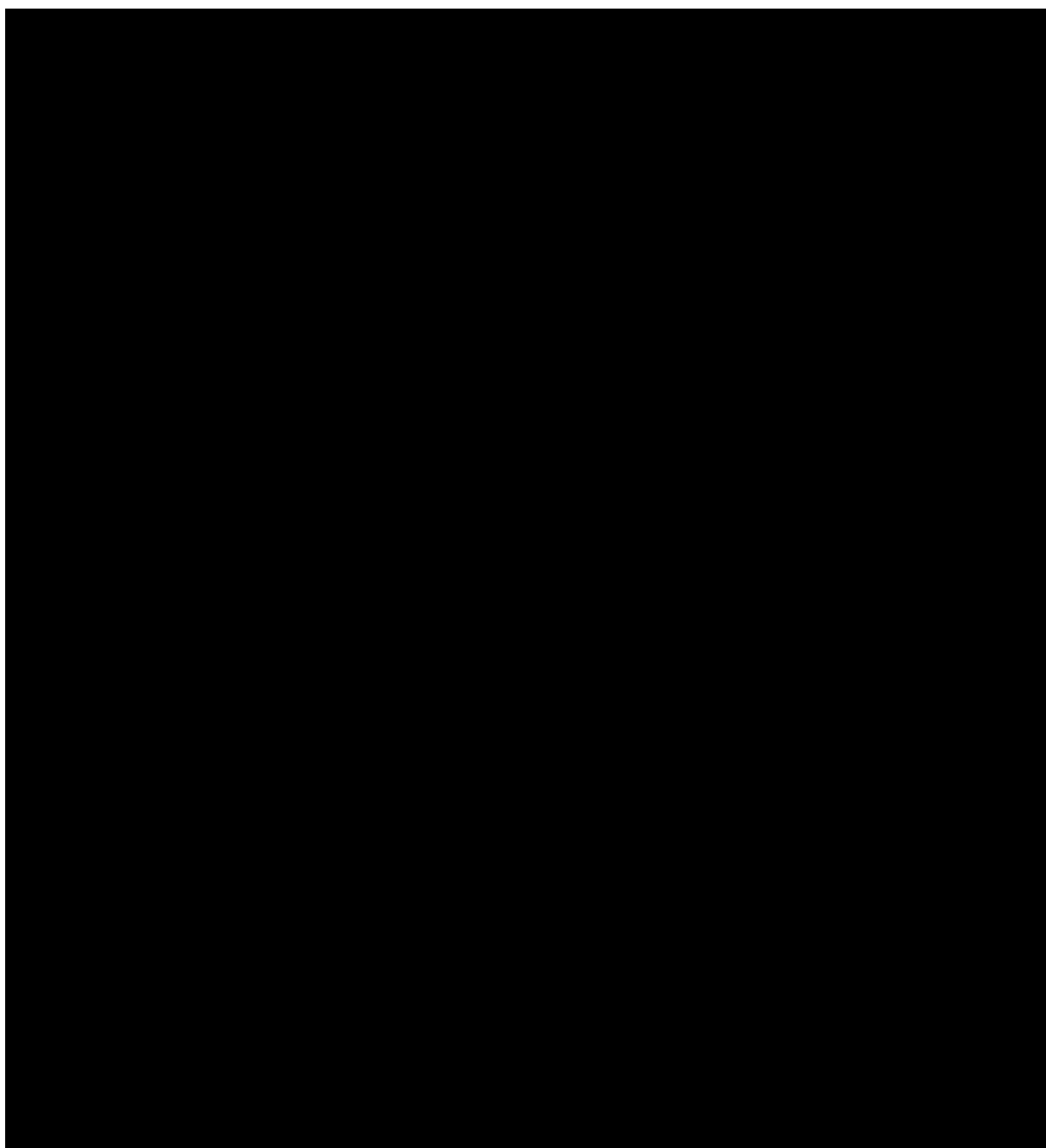
Uwzględniając liczbę dni hospitalizacji chorego oraz udział chorych przebywających w hospicjum stacjonarnym oraz domowym określono, iż łączny koszt opieki terminalnej wynosi 3 281,86 PLN. Koszt ten naliczany jest jednorazowo w przypadku wystąpienia zgonu chorego.

8.8. 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 tabelach poniżej.

Tabela 40.

Koszty stosowania kabazytakselu w porównaniu z enzalutamidem oraz octanem abirateronu z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS (PLN)



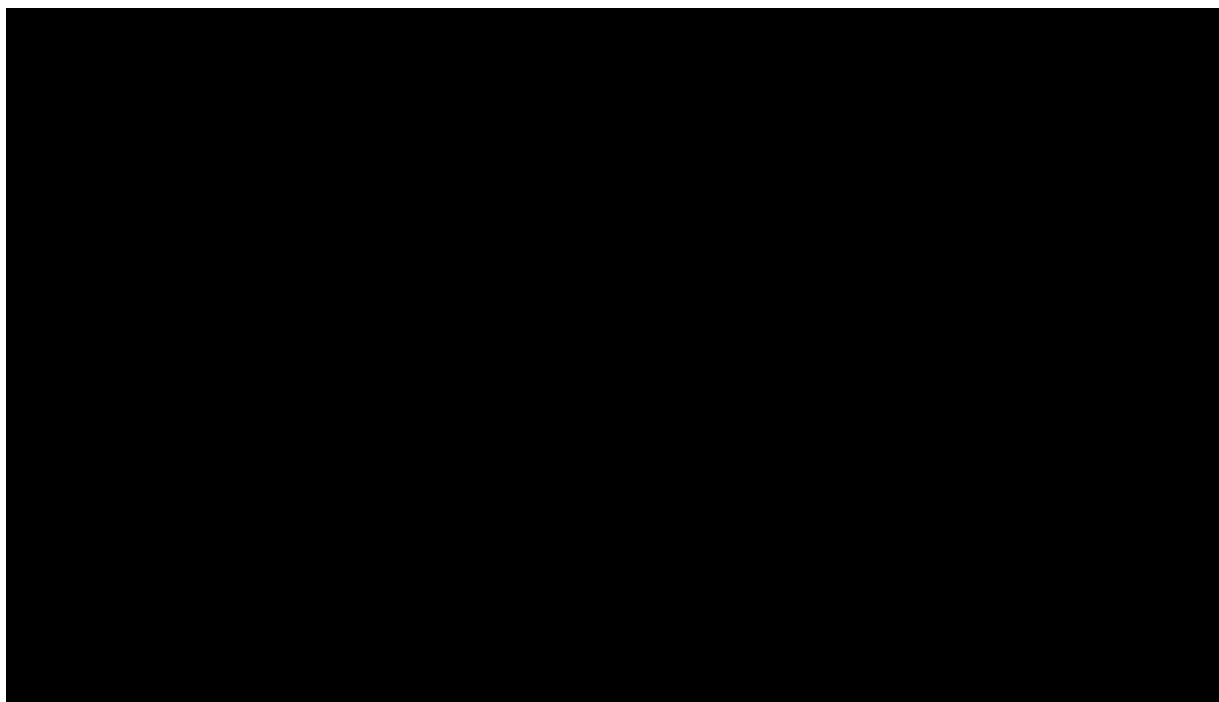
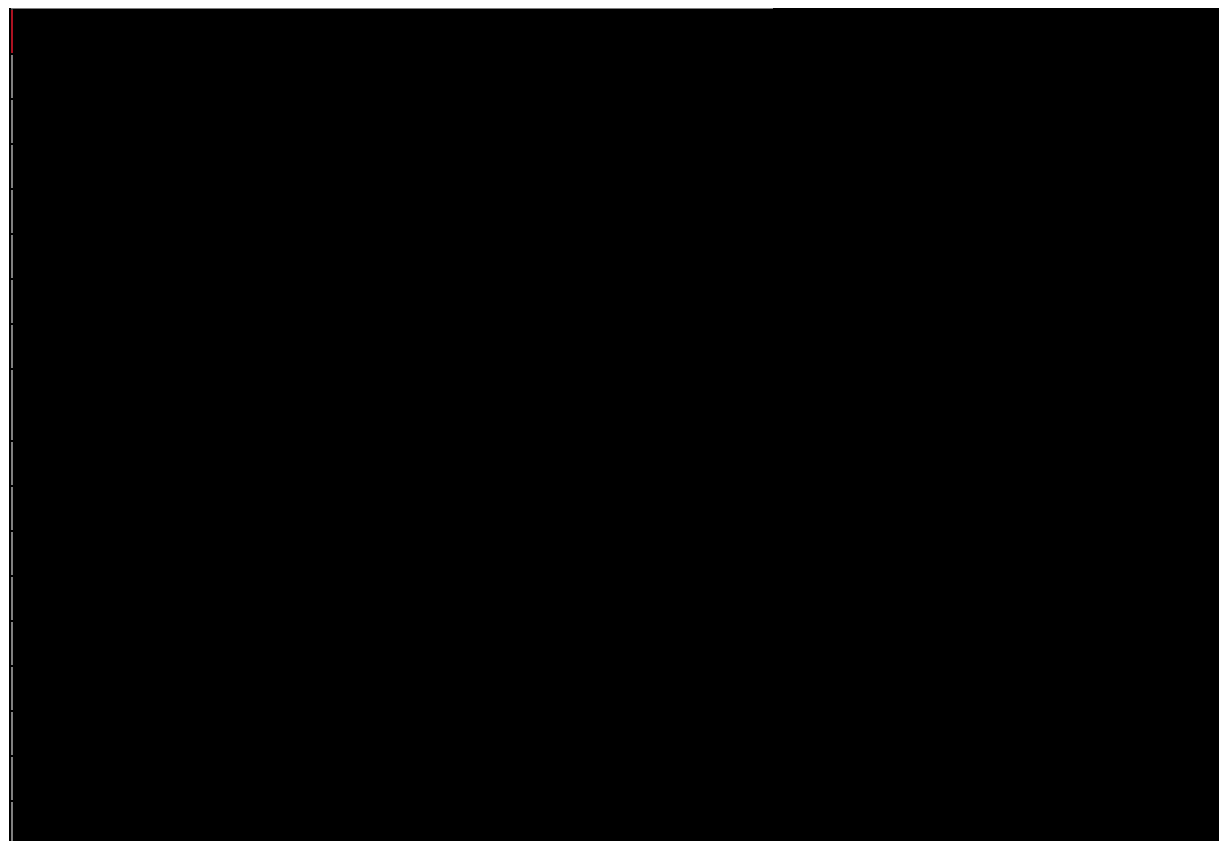
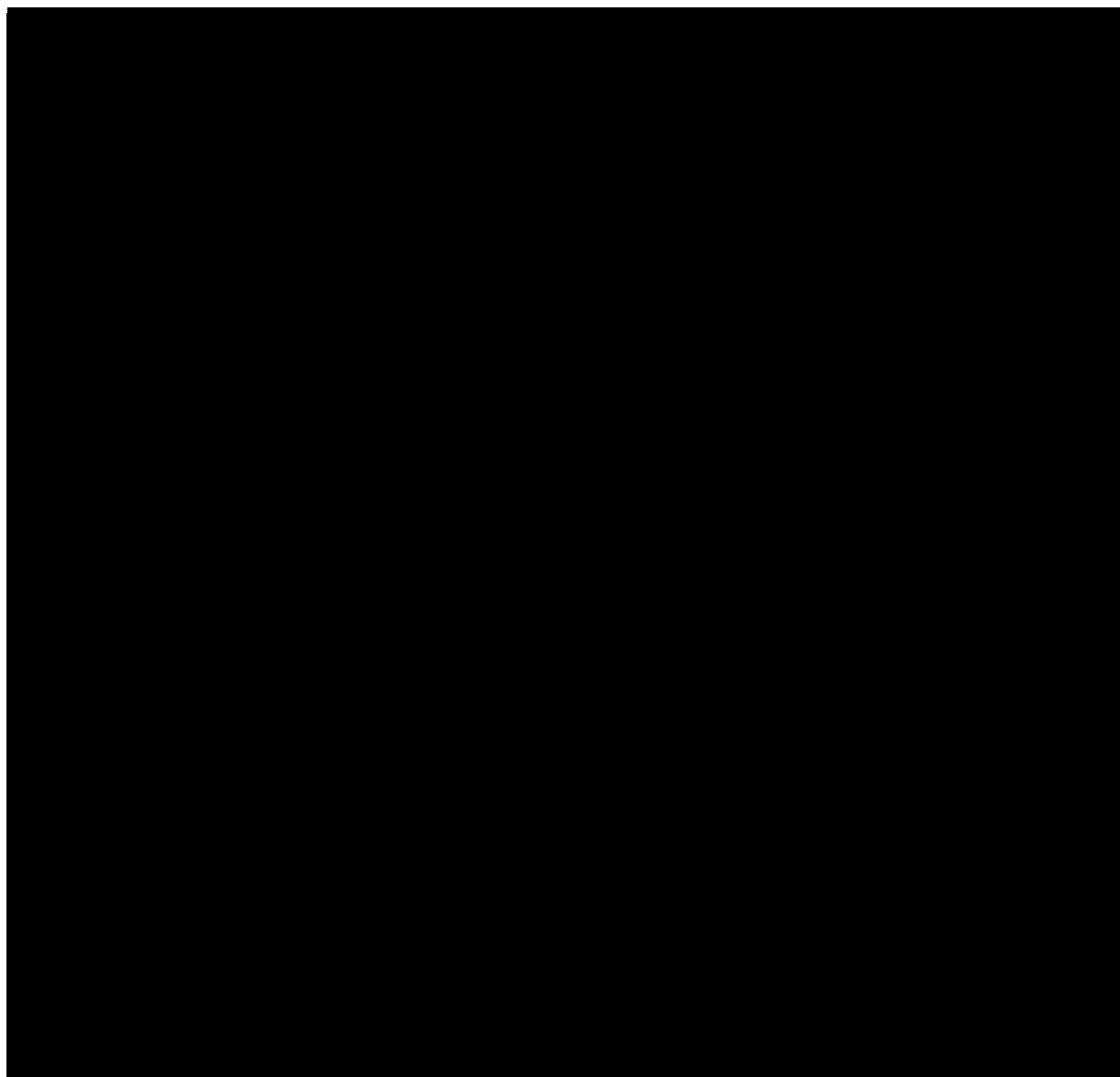


Tabela 41.
Koszty stosowania kabazytakselu w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS (PLN)



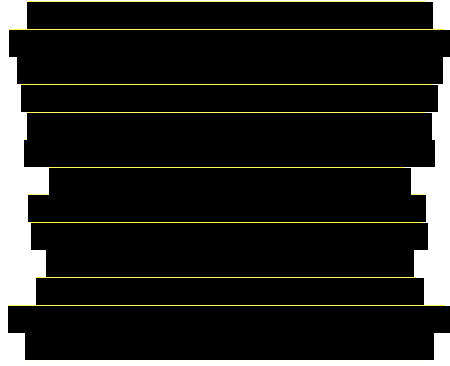


9. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 42.
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. W wariacie maksymalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych na poziomie 5%.	Wytyczne AOTMiT
		max	5%		
VAT	8%	n/d		n/d	Ustawa o refundacji
Marża hurtowa	5%	n/d		n/d	Ustawa o refundacji
Liczba dni w roku	365,25	n/d		n/d	Założenie
Liczba dni w miesiącu	30,44	n/d		n/d	Założenie
Próg opłacalności (PLN)	166 758,00	n/d		n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Horyzont czasowy (w latach)	15,00	min	10,00	W wariacie minimalnym analizowano jak na wyniki wpływa przyjęcie 10-letniego horyzontu czasowego. W wariacie maksymalnym analizowano jak na wyniki wpływa przyjęcie 20-letniego horyzontu czasowego.	Rozdział 4.
		max	20,00		

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
Wiek chorego (lata)	68,00	min	62,00	W wariancie minimalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie minimalnego wieku chorego z publikacji <i>de Bono 2010</i> . W wariancie maksymalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie maksymalnego wieku chorego z publikacji <i>de Bono 2010</i> .	<i>de Bono 2010</i>
		max	73,00		
Dawkowanie	Rozdział 8.1.1.	Rozdział 8.1.1.		Rozdział 8.1.1.	Rozdział 8.1.1.
Powierzchnia ciała chorego (m ²)	2,01	n/d		n/d	<i>NICE TA391</i>
Odchylenie standardowe powierzchni ciała chorego (m ²)	0,21	n/d		n/d	<i>NICE TA391</i>
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Jakość życia chorych leczonych kabazytakselem	0,700	max	0,840		<i>Fizazi 2020, Murasawa 2019, Dearden 2018, Okumura 2021</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
Jakość życia chorych leczonych enzalutamidem	0,700	max	0,800	[Redacted]	
Jakość życia chorych leczonych octanem abirateronu	0,700	max	0,780	[Redacted]	

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 stosujących najlepsze leczenie wspomagające w stanie PFS	0,600	alter	0,650	[REDACTED]	
		max	0,660	[REDACTED]	

<p>Jakość życia chorych stosujących najlepsze leczenie wspomagające w stanie PD</p>	<p>0,600</p>	<p>max</p>	<p>0,660</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</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
				[REDACTED]	
Parametry kosztowe					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt za 1 mg enzalutamidu – pers. NFZ/wspólna (PLN)	1,78	max	3,12	W analizie podstawowej uwzględniono wycenę enzalutamidu oraz octanu abirateronu na podstawie danych ze <i>Sprawozdania z działalności NFZ oraz danych refundacyjnych NFZ</i> . Z kolei w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wycenę obu substancji na podstawie <i>Wykazu leków refundowanych</i> .	<i>Sprawozdanie z działalności NFZ oraz danych refundacyjnych NFZ, Wykaz leków refundowanych</i>
Koszt za 1 mg octanu abirateronu – pers. NFZ/wspólna (PLN)	0,22	max	0,47		
Uwzględnienie opcji wastage dla wnioskowanej technologii (niepełne zużycie opakowań)	Tak	alter	Nie	W analizie wrażliwości oceniano jak na wyniki wpływa przyjęcie pełnego zużycia opakowań wnioskowanej technologii	<i>Założenie</i>
Źródło danych do wyceny kosztu ENZ i ABI	<i>Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdanie z działalności NFZ</i>	alter	<i>Wykaz leków refundowanych</i>	W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki wpływa uwzględnienie alternatywnego źródła danych do wyceny kosztu ENZ i ABI	<i>Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdanie z działalności NFZ, Wykaz leków refundowanych</i>
Źródło danych do wyceny kosztu monitorowania	<i>Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i>	alter	<i>NICE TA712</i>	W analizie wrażliwości oceniano jak na wyniki wpływa przyjęcie alternatywnego źródła danych do wyceny kosztu monitorowania	<i>Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, NICE TA712</i>

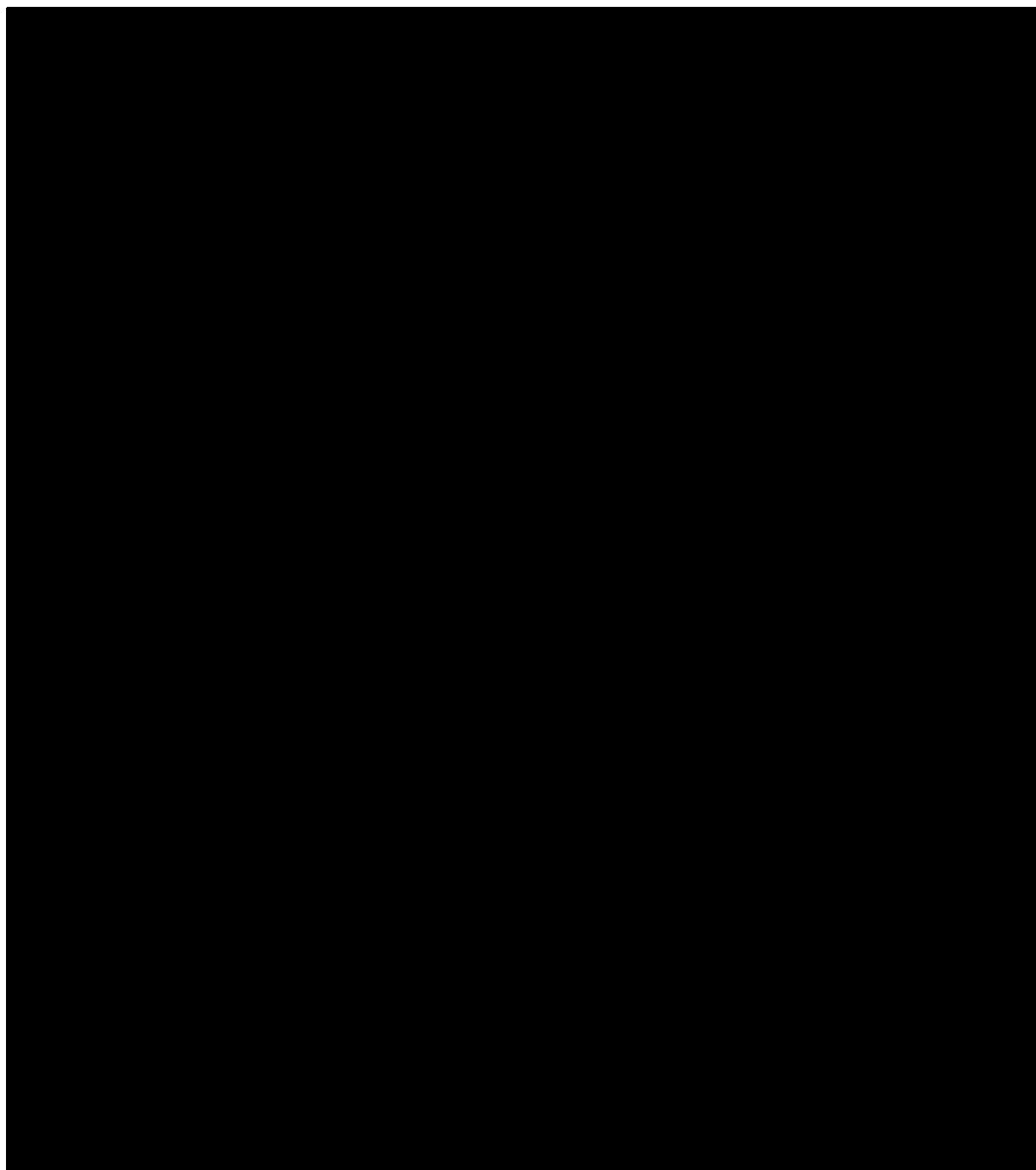
Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Jednorazowy koszt podania kabazytakselu – pers. NFZ/wspólna (PLN)	486,72	n/d	Rozdział 8.2.	Zarządzenie programy lekowe
Jednorazowy koszt podania enzalutamidu oraz octanu abirateronu – pers. NFZ/wspólna (PLN)	0,00	n/d	Rozdział 8.2.	Założenie
Koszt leczenia wspomagającego chorych z ramienia KAB na cykl – pers. NFZ (PLN)	387,32	n/d	Rozdział 8.3.	NICE TA712, Wykaz leków refundowanych, Komunikat DGL, Baza leków – medycyna praktyczna, badanie PREVAIL, Program lekowy leczenia raka gruczołu krokowego, WHO, ChPL Cabazitaxel EVER Pharma®, ChPL Fervex ExtraTabs®, ChPL Ranitydyna Aurovitas®, ChPL Atossa®, ChPL Zomikos®
Koszt leczenia wspomagającego chorych z ramienia KAB na cykl – pers. wspólna (PLN)	432,29	n/d	Rozdział 8.3.	
Koszt leczenia wspomagającego chorych z ramienia ENZ na cykl – pers. NFZ (PLN)	4,44	n/d	Rozdział 8.3.	
Koszt leczenia wspomagającego chorych z ramienia ENZ na cykl – pers. wspólna (PLN)	6,24	n/d	Rozdział 8.3.	
Koszt leczenia wspomagającego chorych z ramienia ABI na cykl – pers. NFZ (PLN)	26,96	n/d	Rozdział 8.3.	
Koszt leczenia wspomagającego chorych z ramienia ABI na cykl – pers. wspólna (PLN)	31,88	n/d	Rozdział 8.3.	
Koszt leczenia wspomagającego chorych z ramienia BSC na cykl – pers. NFZ (PLN)	299,56	n/d	Rozdział 8.3.	

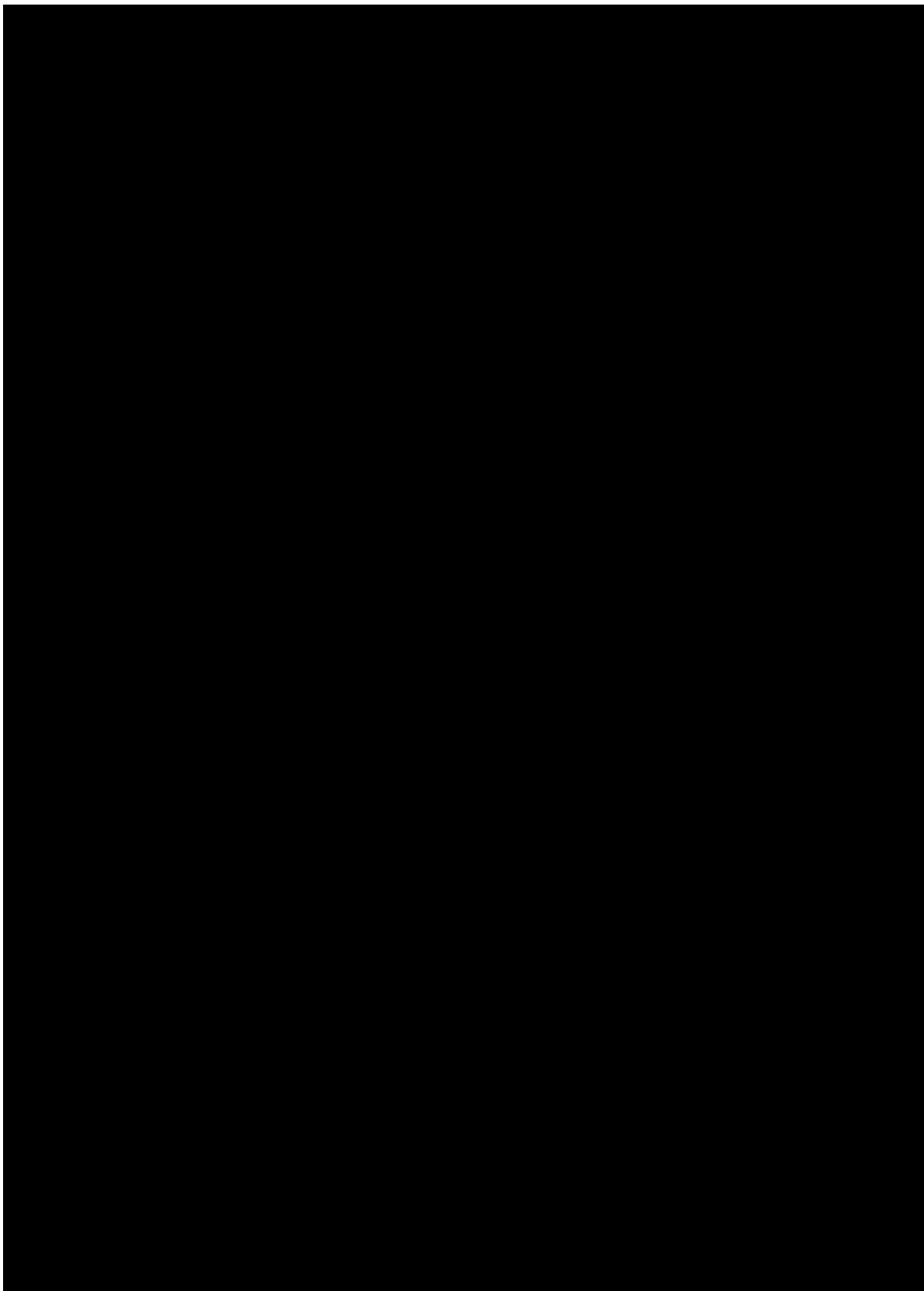
Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt leczenia wspomagającego chorych z ramienia BSC na cykl – pers. wspólna (PLN)	321,21	n/d		Rozdział 8.3.	
Koszt monitorowania leczenia chorych stosujących kabazytaksel na cykl – pers. NFZ/wspólna (PLN)	229,84	max	560,90	W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki wpływa przyjęcie danych z raportu NICE TA712 do wyceny kosztu monitorowania	Zarządzenie programy lekowej, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, NICE TA712
Koszt monitorowania leczenia chorych stosujących enzalutamid na cykl – pers. NFZ/wspólna (PLN)	229,84	max	261,80		
Koszt monitorowania leczenia chorych stosujących octan abirateronu na cykl – pers. NFZ/wspólna (PLN)	229,84	max	386,02		
Koszt monitorowania leczenia chorych stosujących najlepsze leczenie wspomagające na cykl – pers. NFZ/wspólna (PLN)	75,00	max	252,79		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących kabazytaksel na cykl – pers. NFZ/wspólna (PLN)	5,20	n/d		Rozdział 8.5.	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, badania: TROPIC, PREVAIL, COU-AA-302
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących enzalutamid na cykl – pers. NFZ/wspólna (PLN)	0,74	n/d		Rozdział 8.5.	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących octan abirateronu na cykl – pers. NFZ/wspólna (PLN)	0,70	n/d		Rozdział 8.5.	

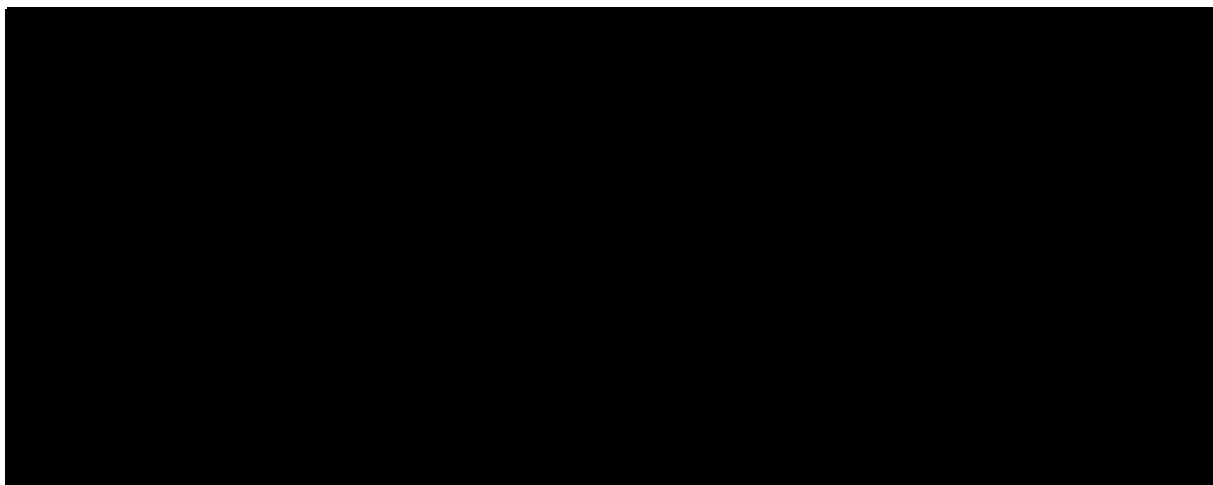
Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących najlepsze leczenie wspomagające na cykl – pers. NFZ/wspólna (PLN)	1,14	n/d		Rozdział 8.5.	
Koszt leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym u chorych stosujących kabazytaksel na cykl – pers. NFZ (PLN)	166,60	alter	249,60	W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki wpływa uwzględnienie alternatywnego oraz maksymalnego kosztu leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym u chorych stosujących kabazytaksel	Wykaz leków refundowanych, Zarządzenie leczenie szpitalne, Gajewski 2018, Milecki 2011, NICE 2014, Fizazi 2020, badania: PREVAIL, AFFIRM, COU-AA-301
		max	398,87		
Koszt leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym u chorych stosujących kabazytaksel na cykl – pers. wspólna (PLN)	166,61	alter	249,62	W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki wpływa uwzględnienie alternatywnego oraz maksymalnego kosztu leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym u chorych stosujących kabazytaksel	
		max	398,92		
Koszt opieki terminalnej przypadający na chorego – pers. NFZ/wspólna (PLN)	3 281,86	n/d		Rozdział 8.7.	Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Informator o umowach NFZ 2022, Ciałkowska-Rysz 2018

W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości







10. Wyniki analizy

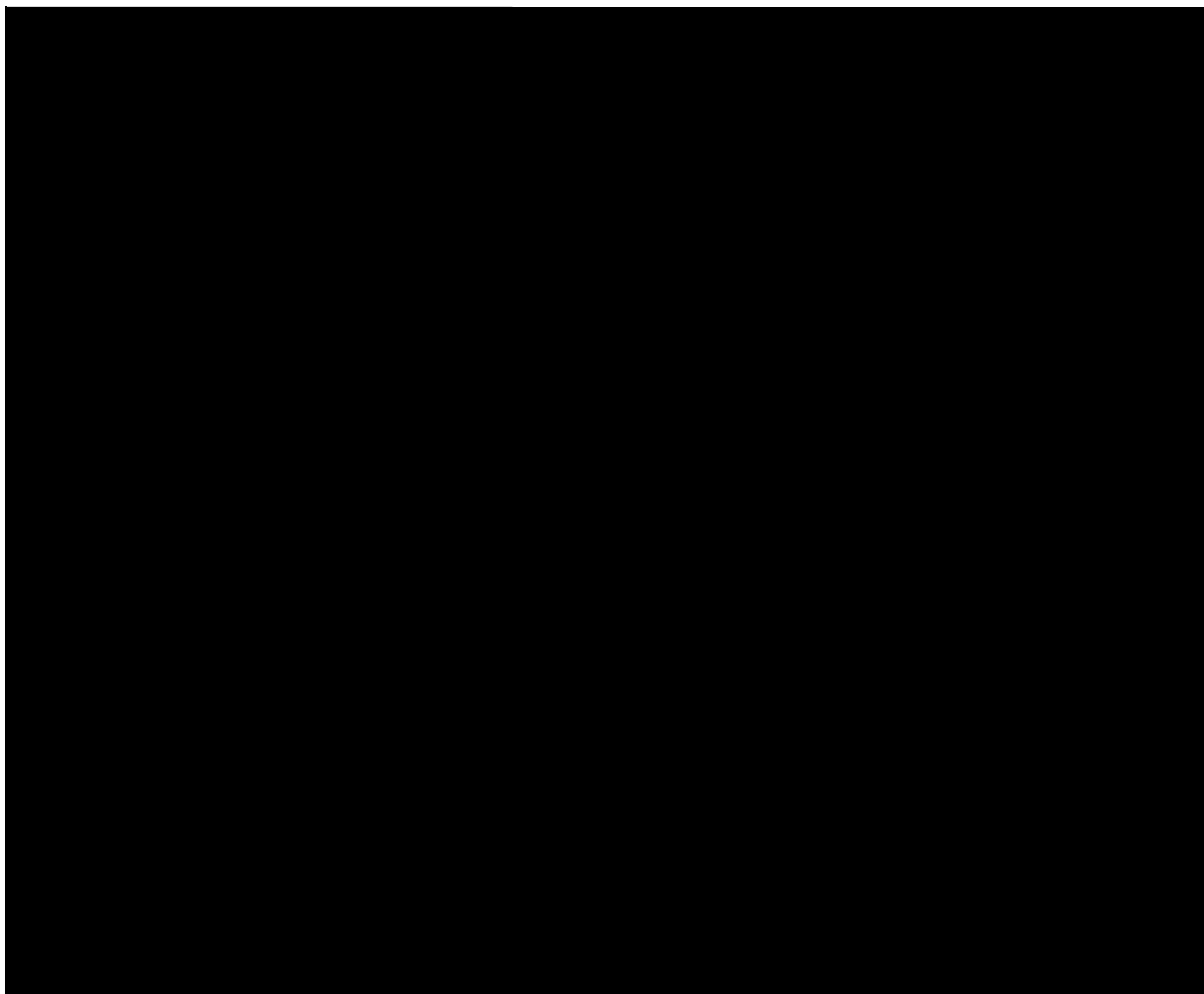
10.1. Analiza kosztów-użyteczności

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

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 44.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz enzalutamidu i octanu abirateronu



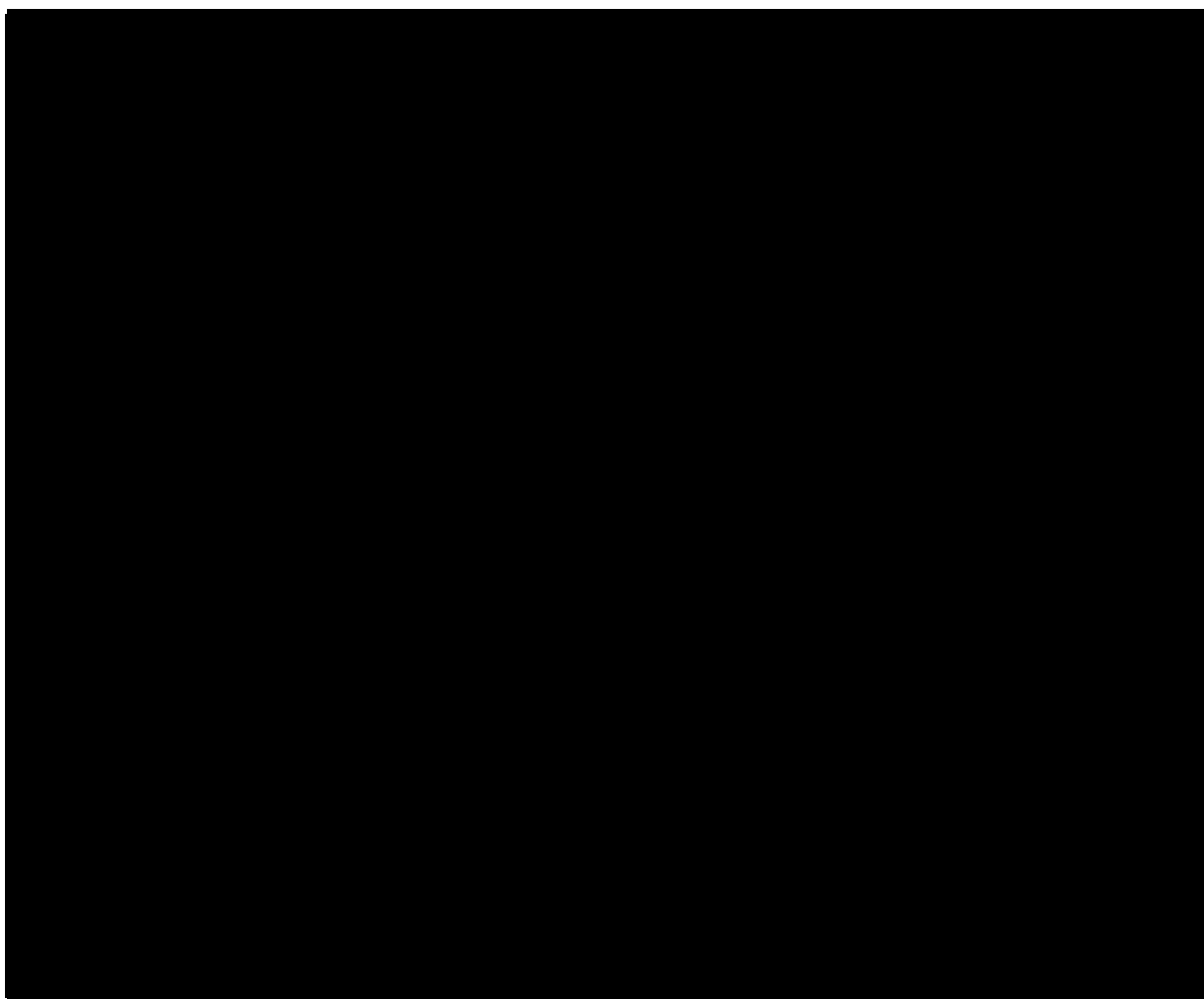
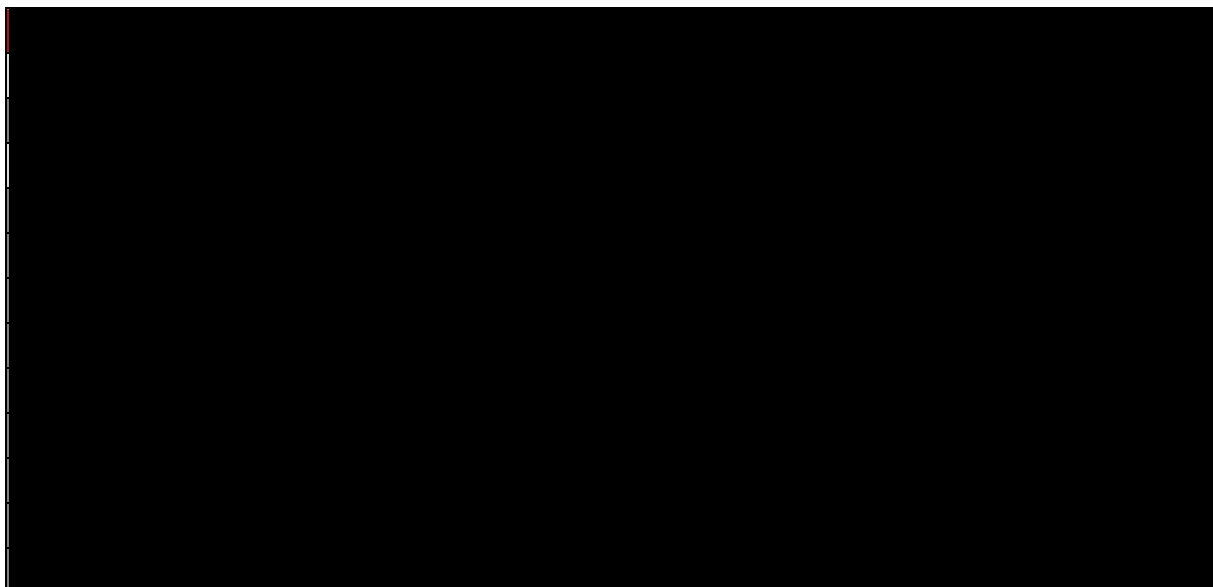


Tabela 45.
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz najlepszego leczenia wspomagającego



Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz ceny progowe leku przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 46.

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

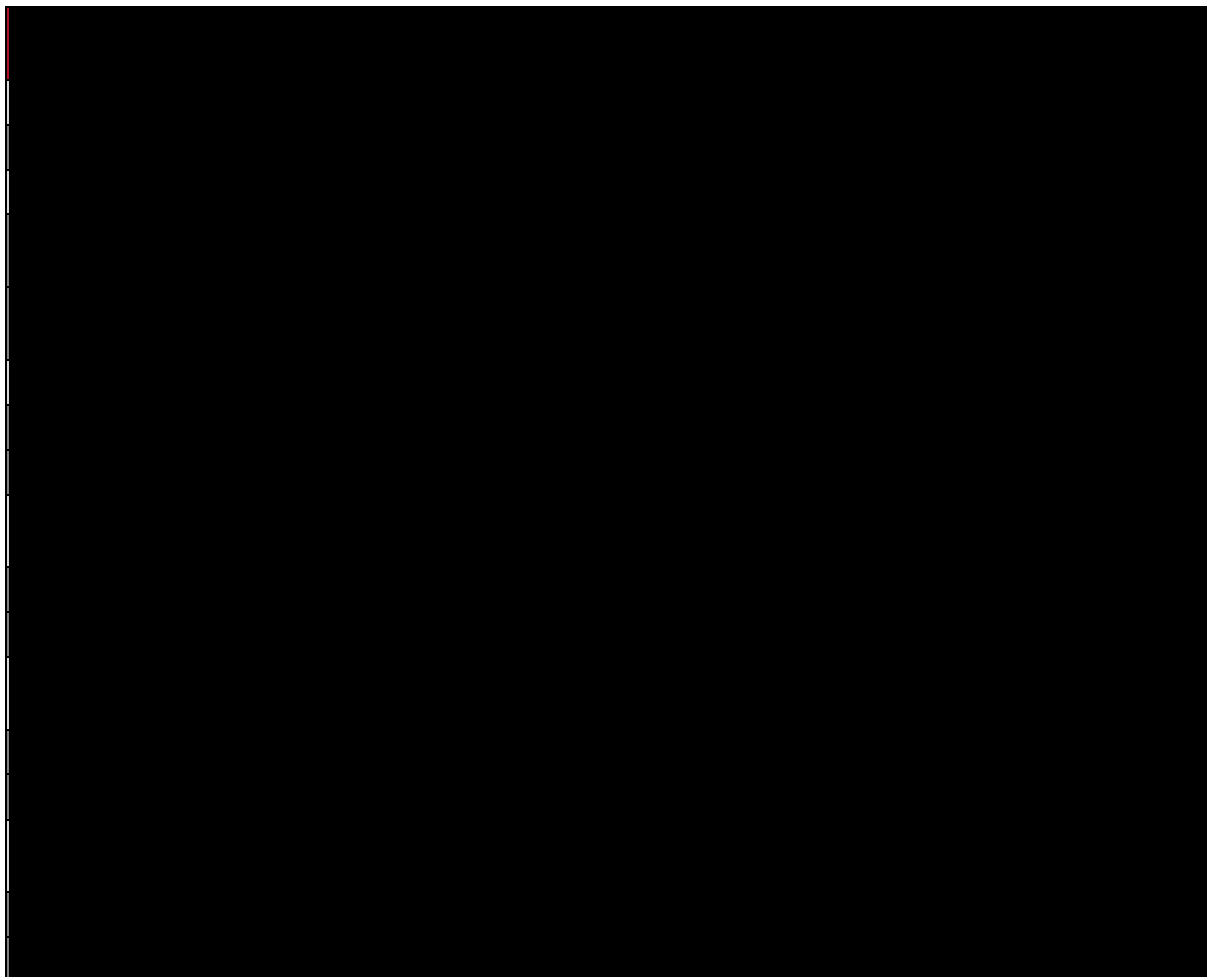
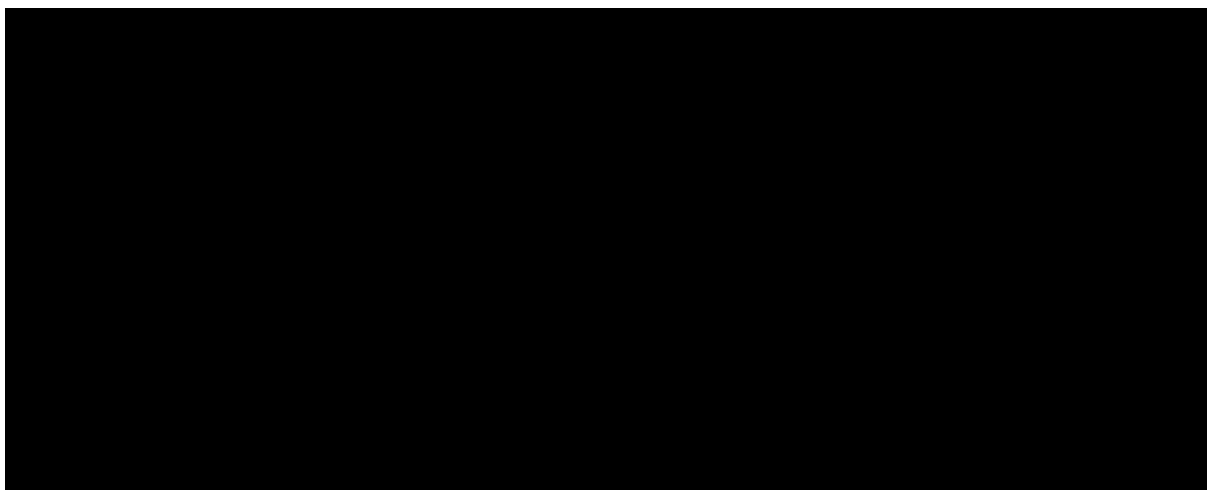
A large black rectangular area that completely redacts the content of Table 46.

Tabela 47.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku – KAB vs ABI

A large black rectangular area that completely redacts the content of Table 47.

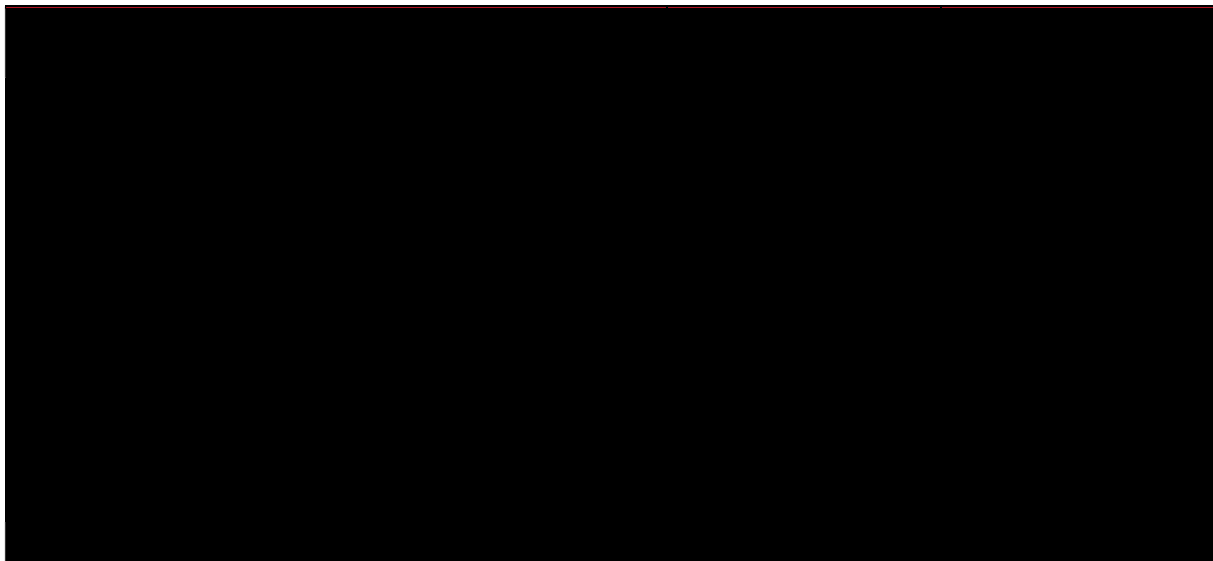
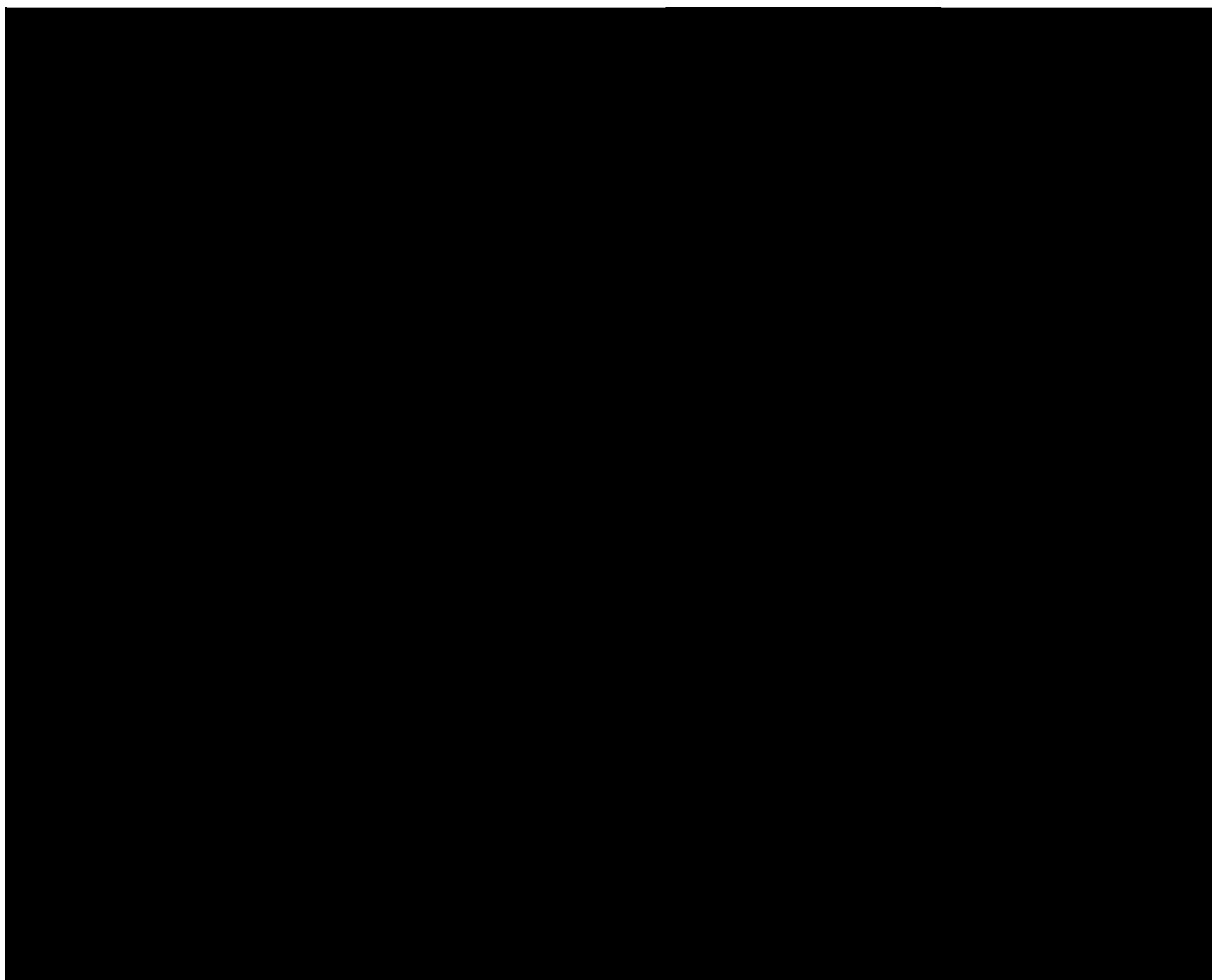


Tabela 48.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku – KAB vs BSC



10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta². Parametry te określono w rozdziale 9.

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

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

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

Tabela 49.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania KAB vs ENZ

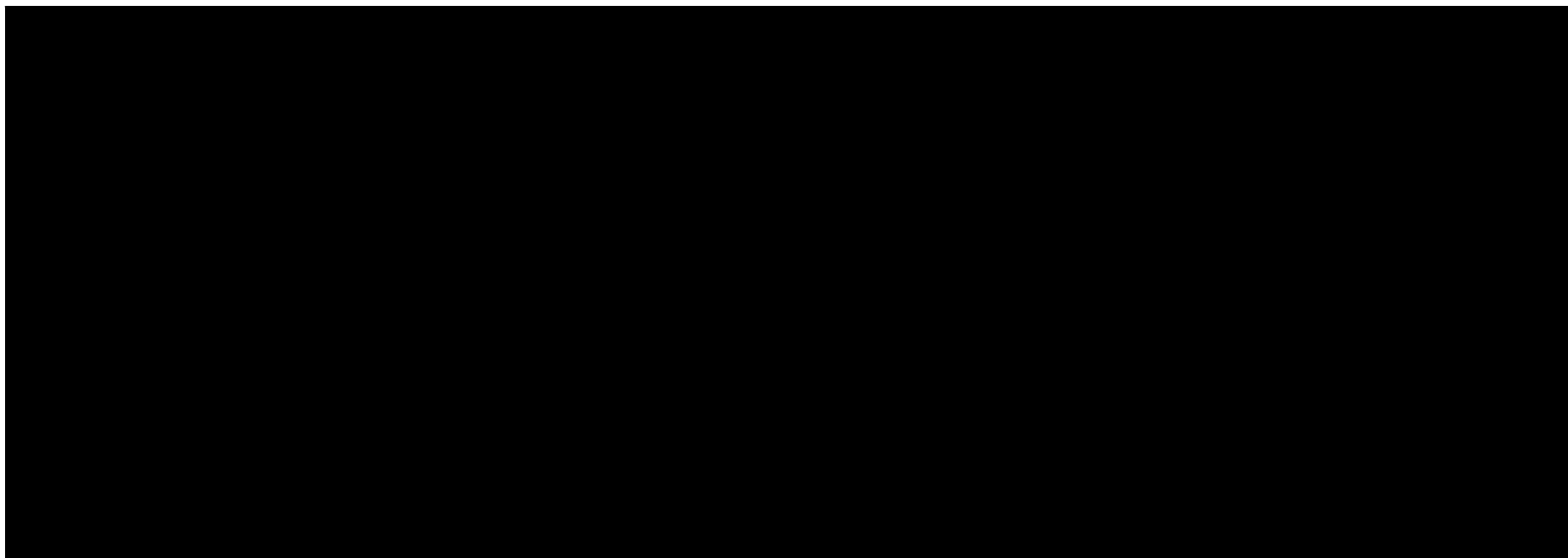
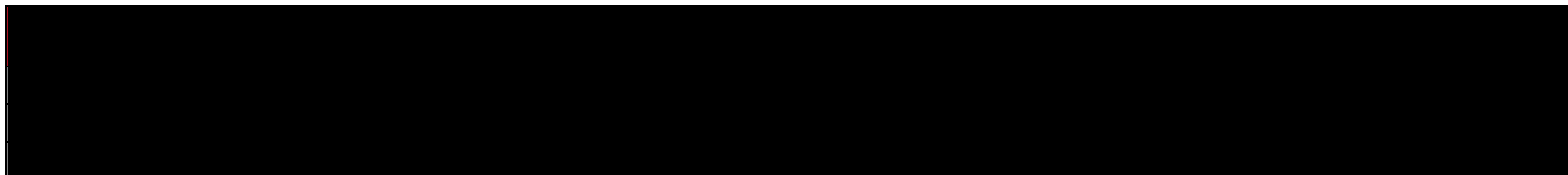


Tabela 50.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania KAB vs ABI



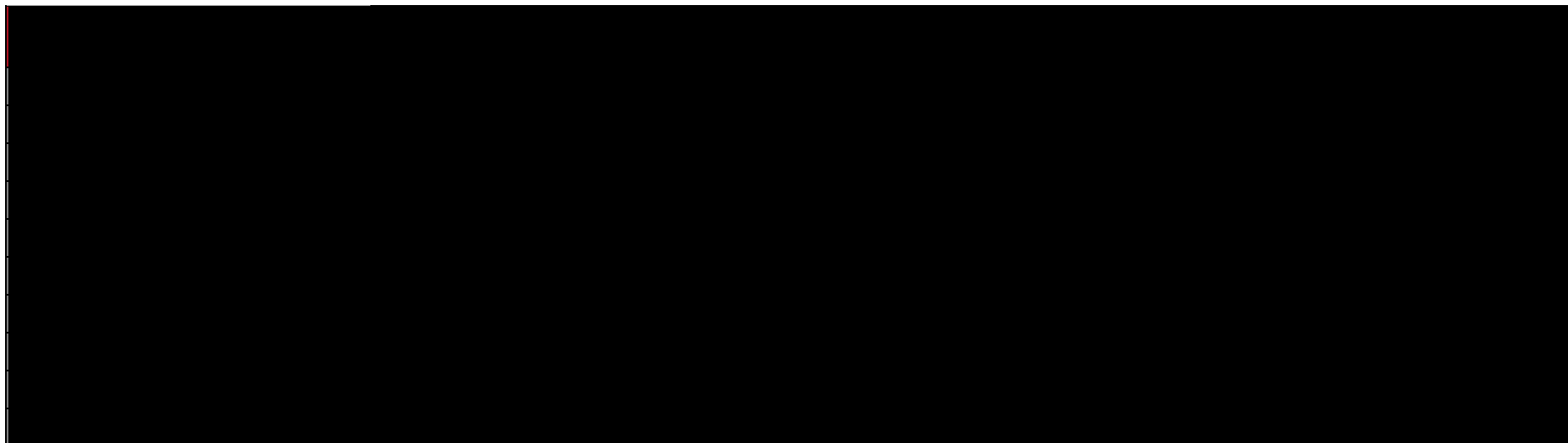
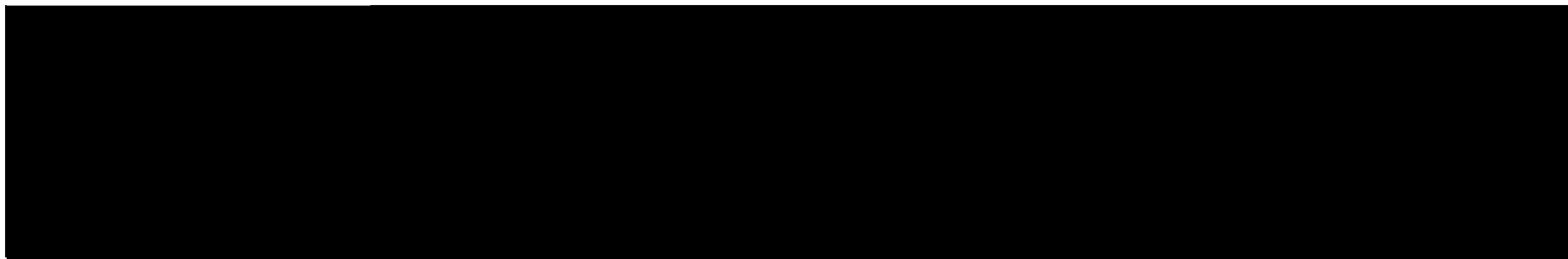


Tabela 51.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania KAB vs BSC





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 (analiza scenariuszy).

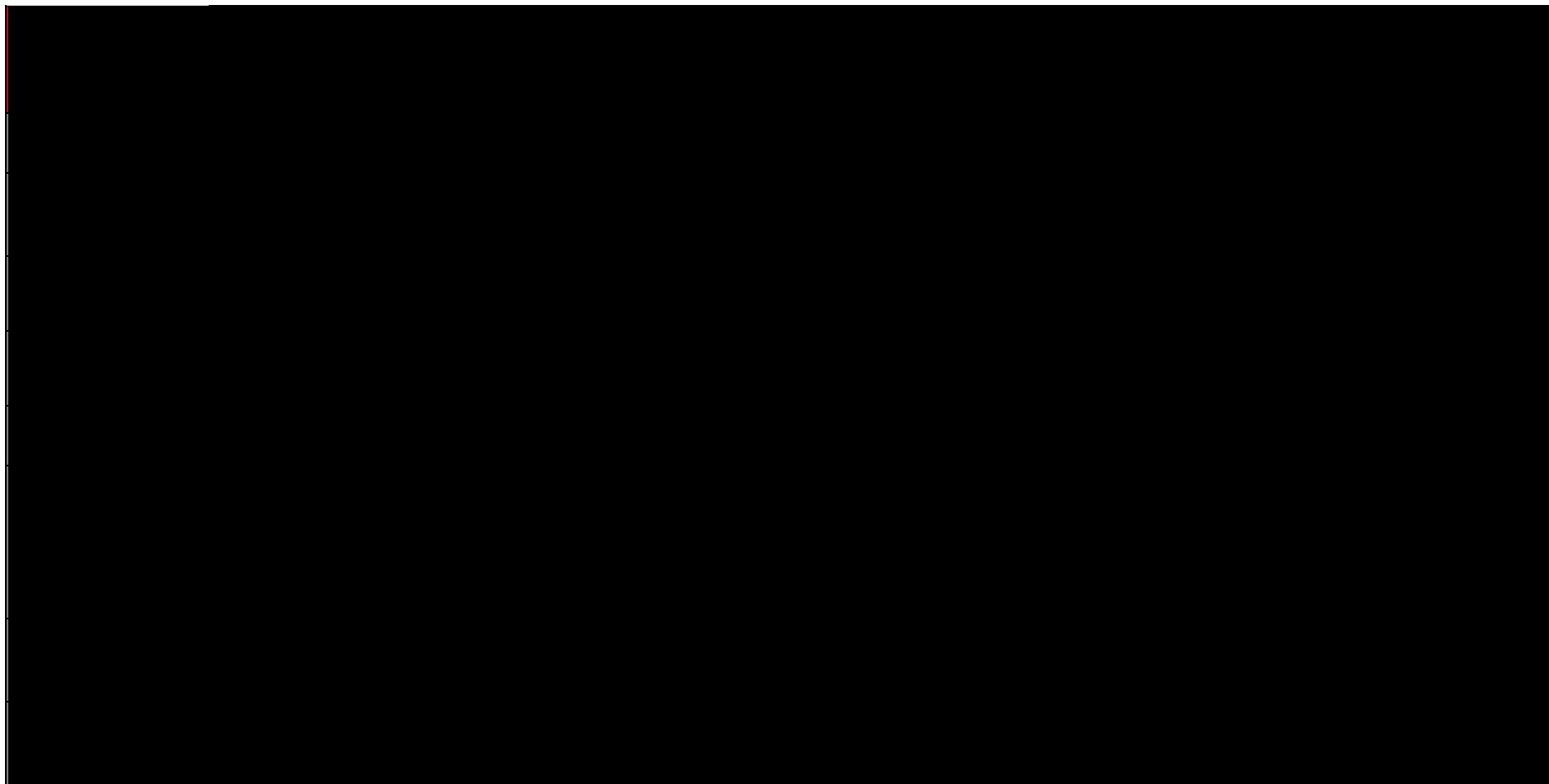
Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 9.

11.1. Analiza wartości skrajnych

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

Tabela 52.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs ENZ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego



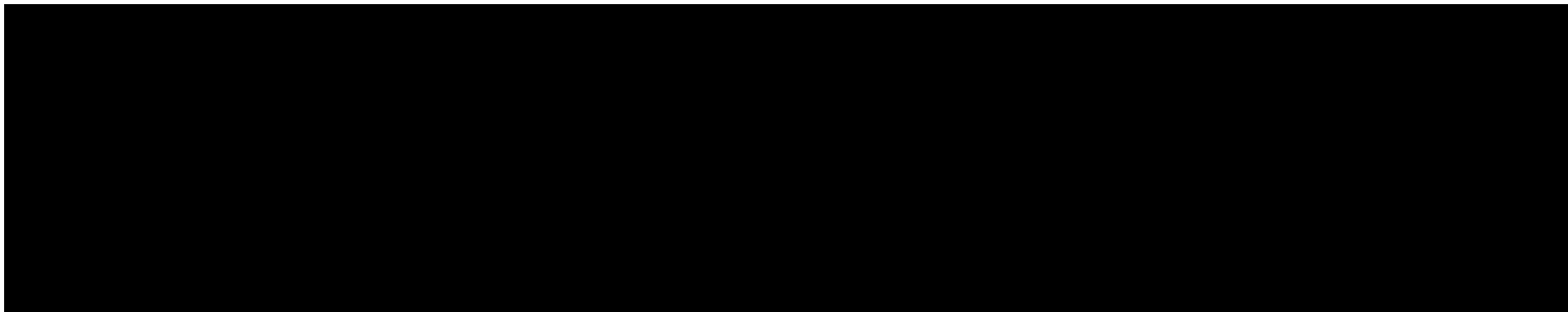
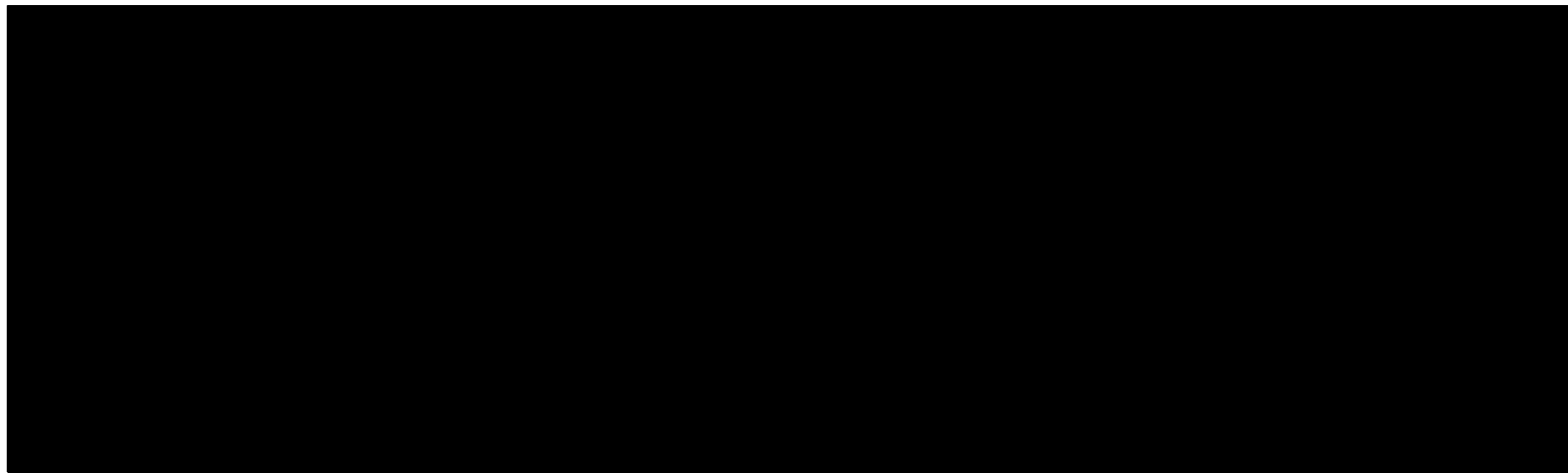


Tabela 53.

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



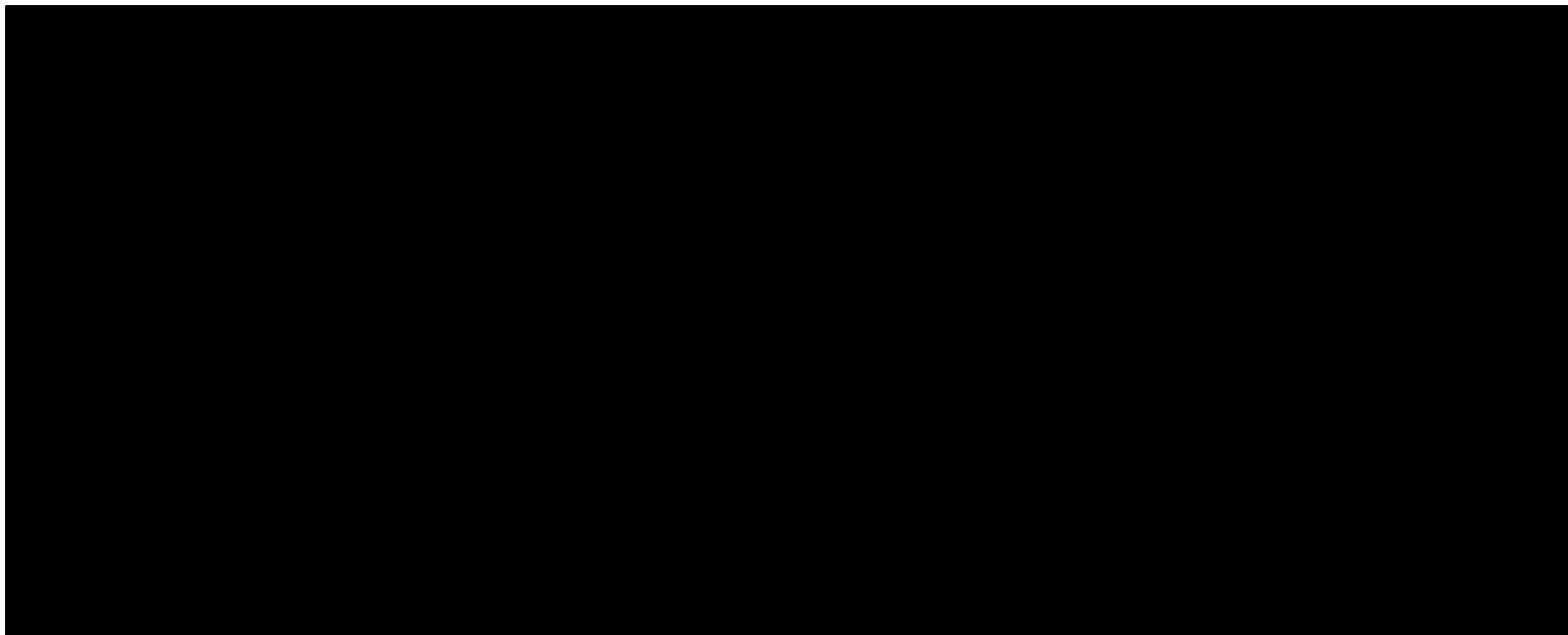
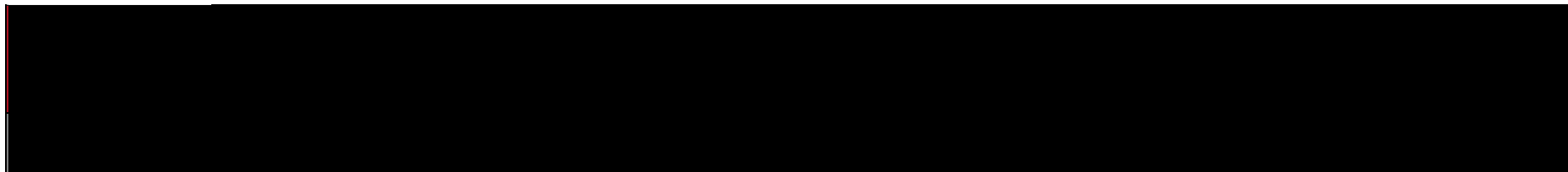


Tabela 54.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs ENZ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej



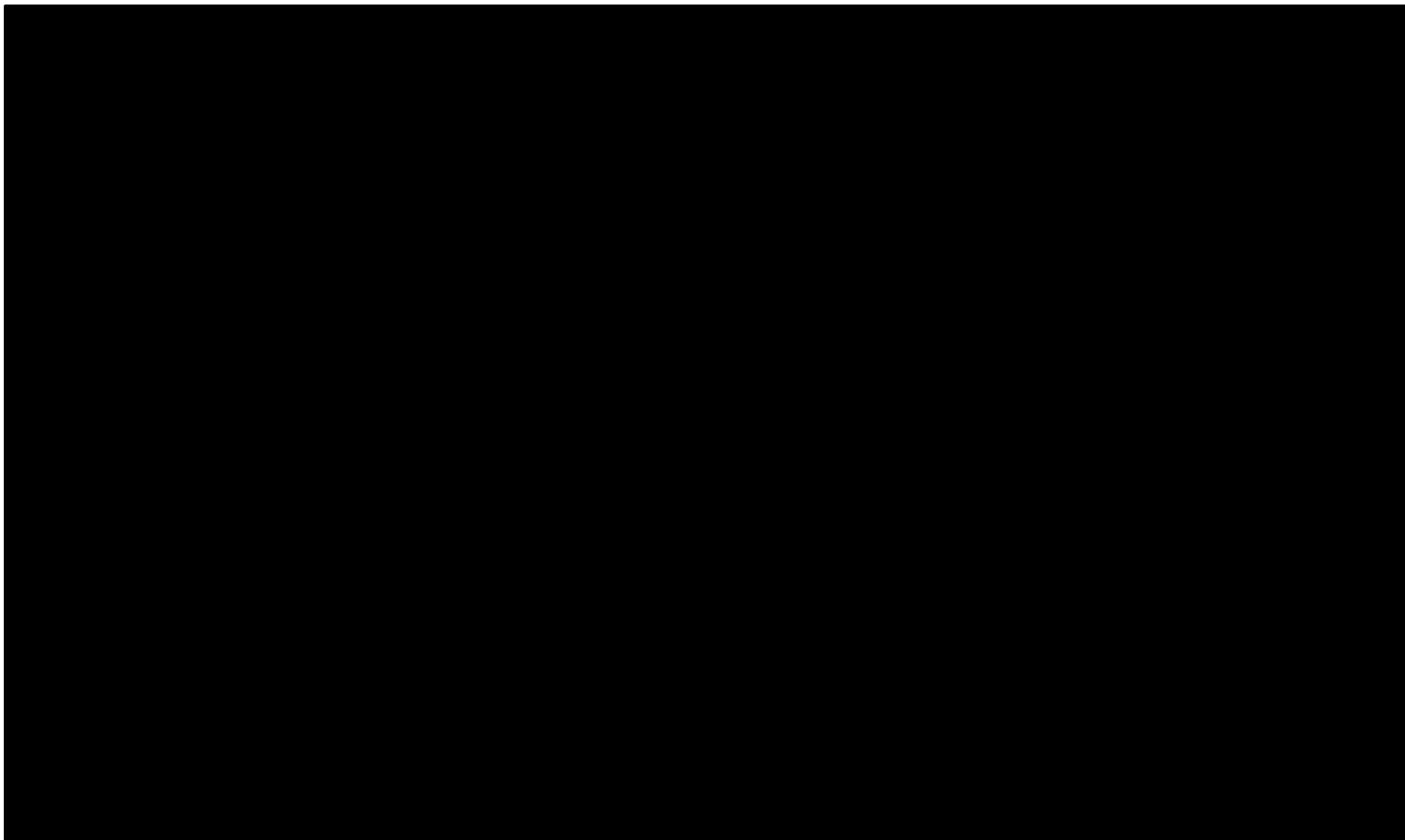
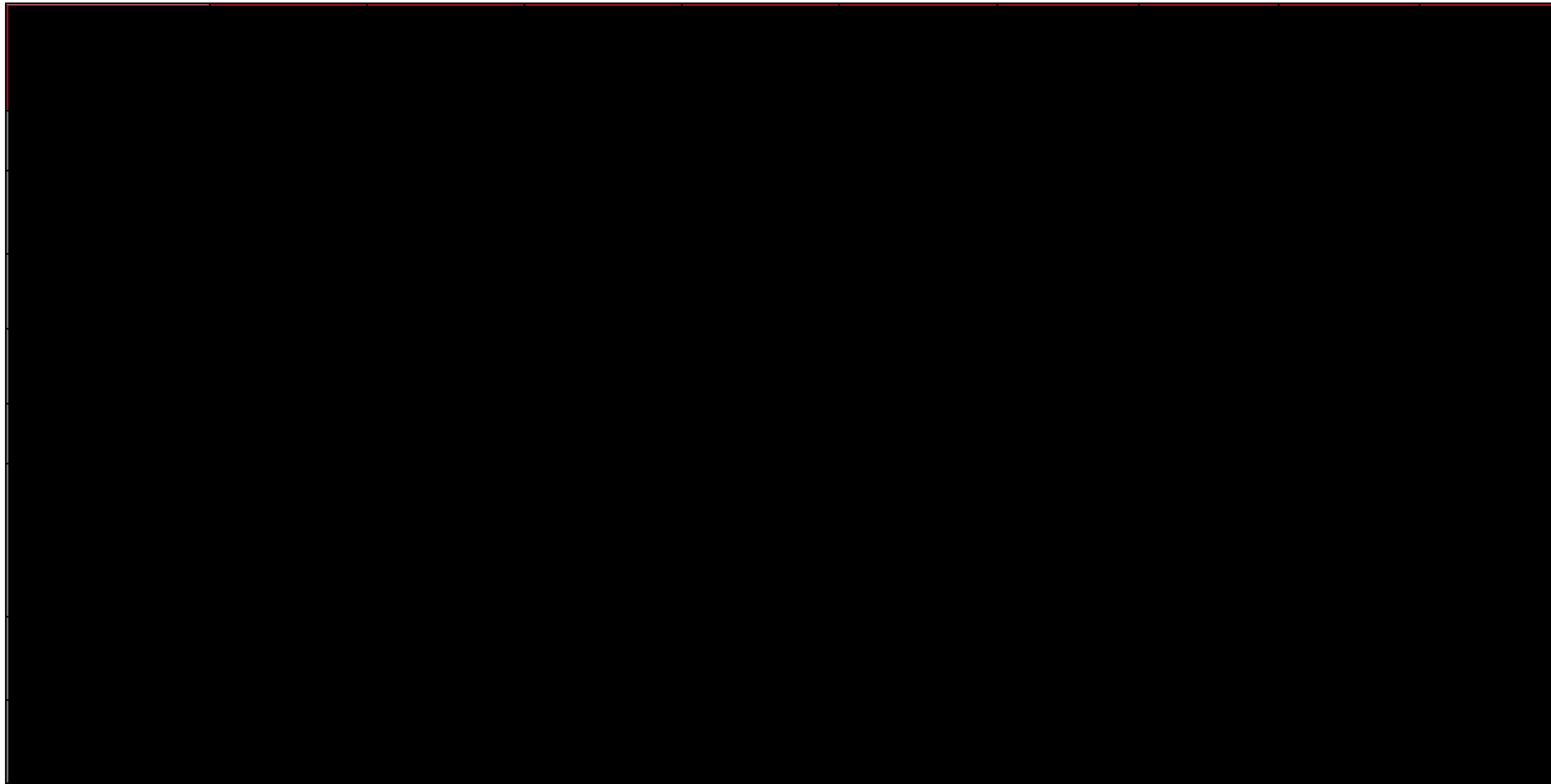


Tabela 55.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs ENZ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej



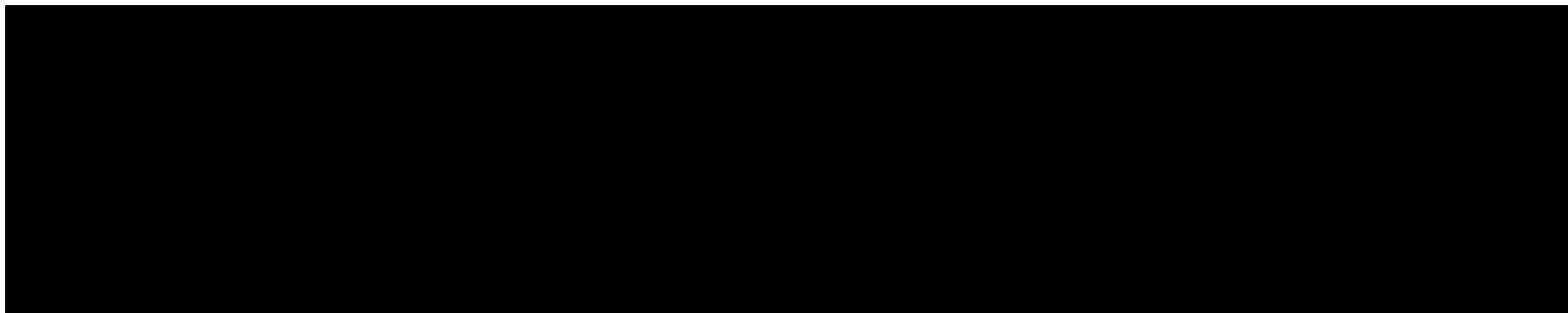
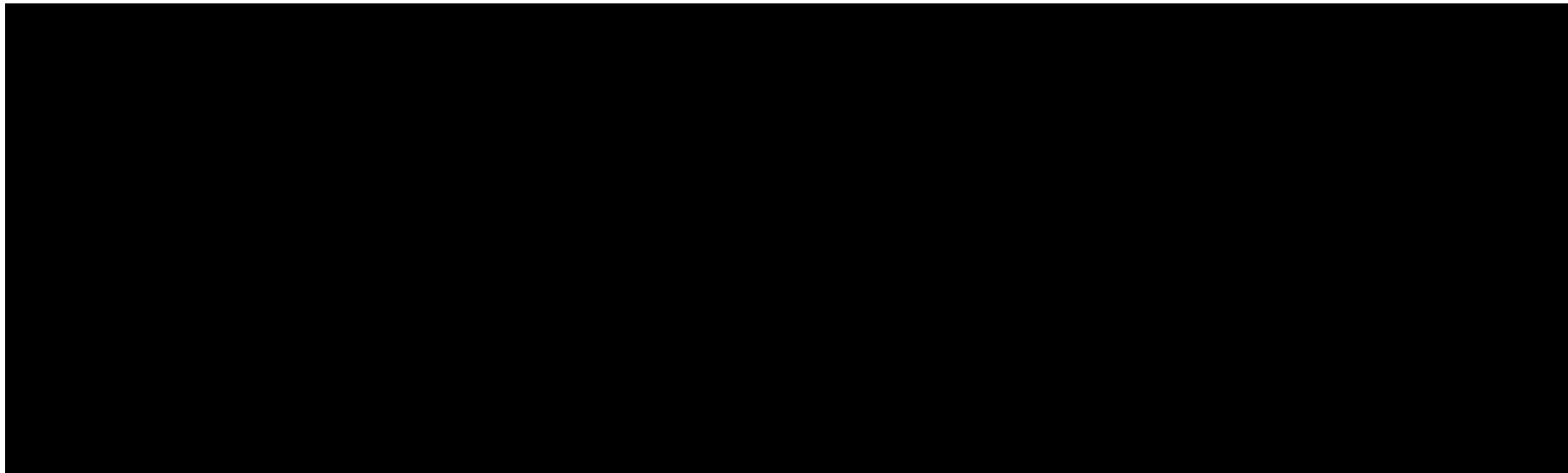


Tabela 56.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs ABI w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego



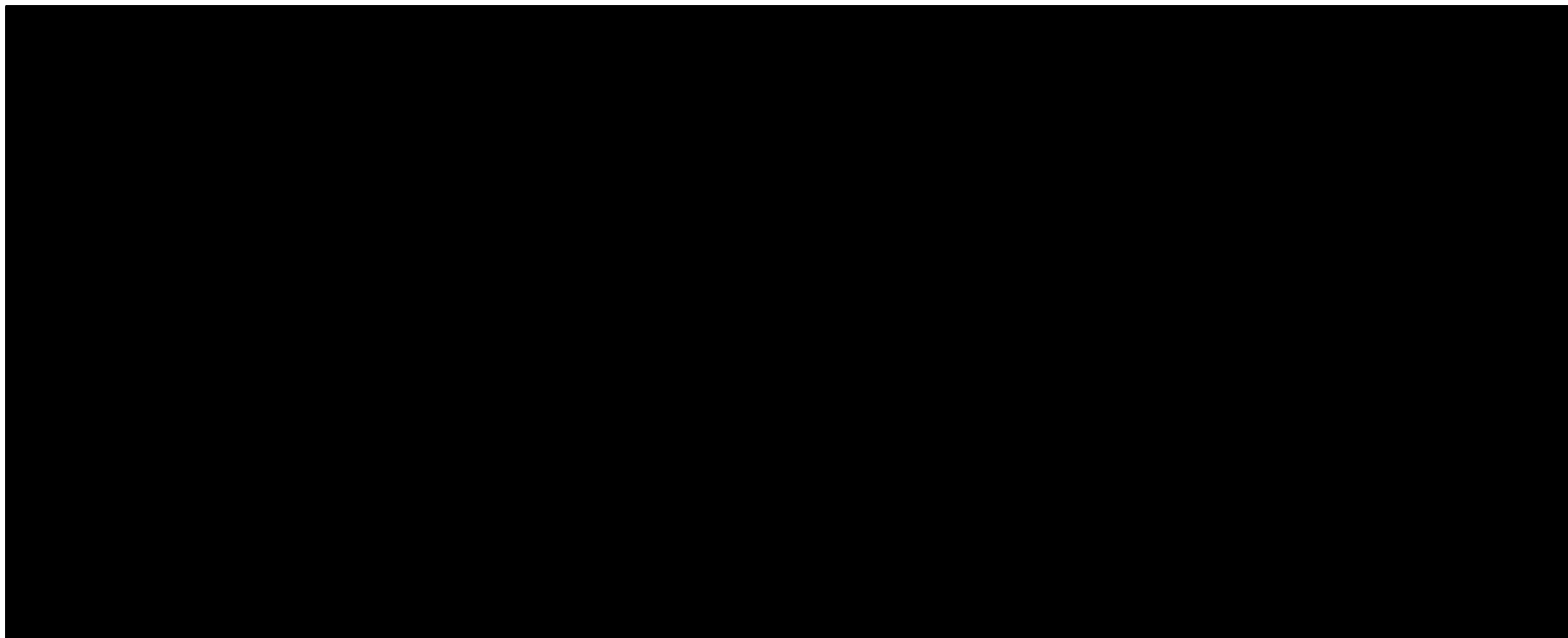
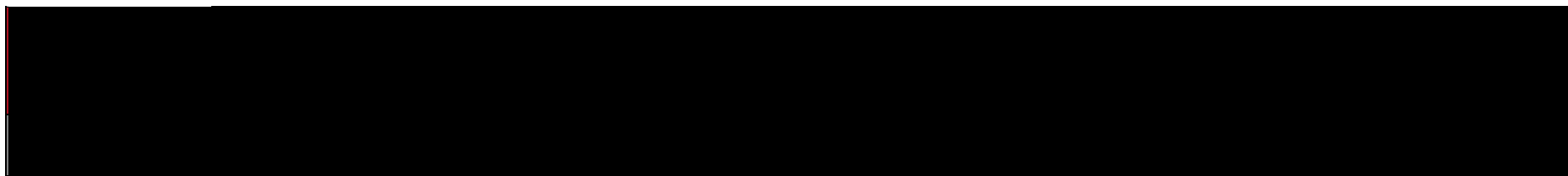


Tabela 57.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs ABI w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego



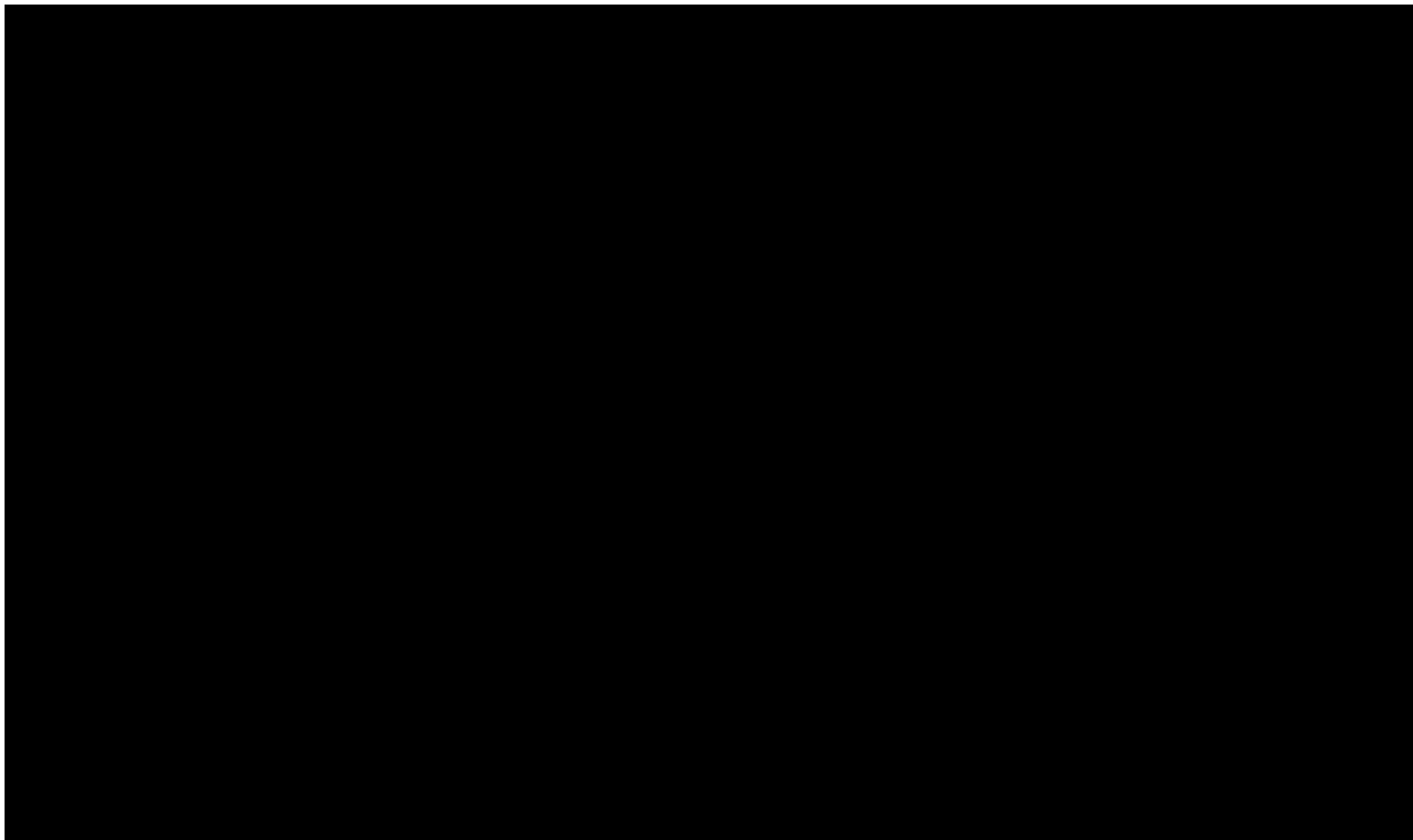
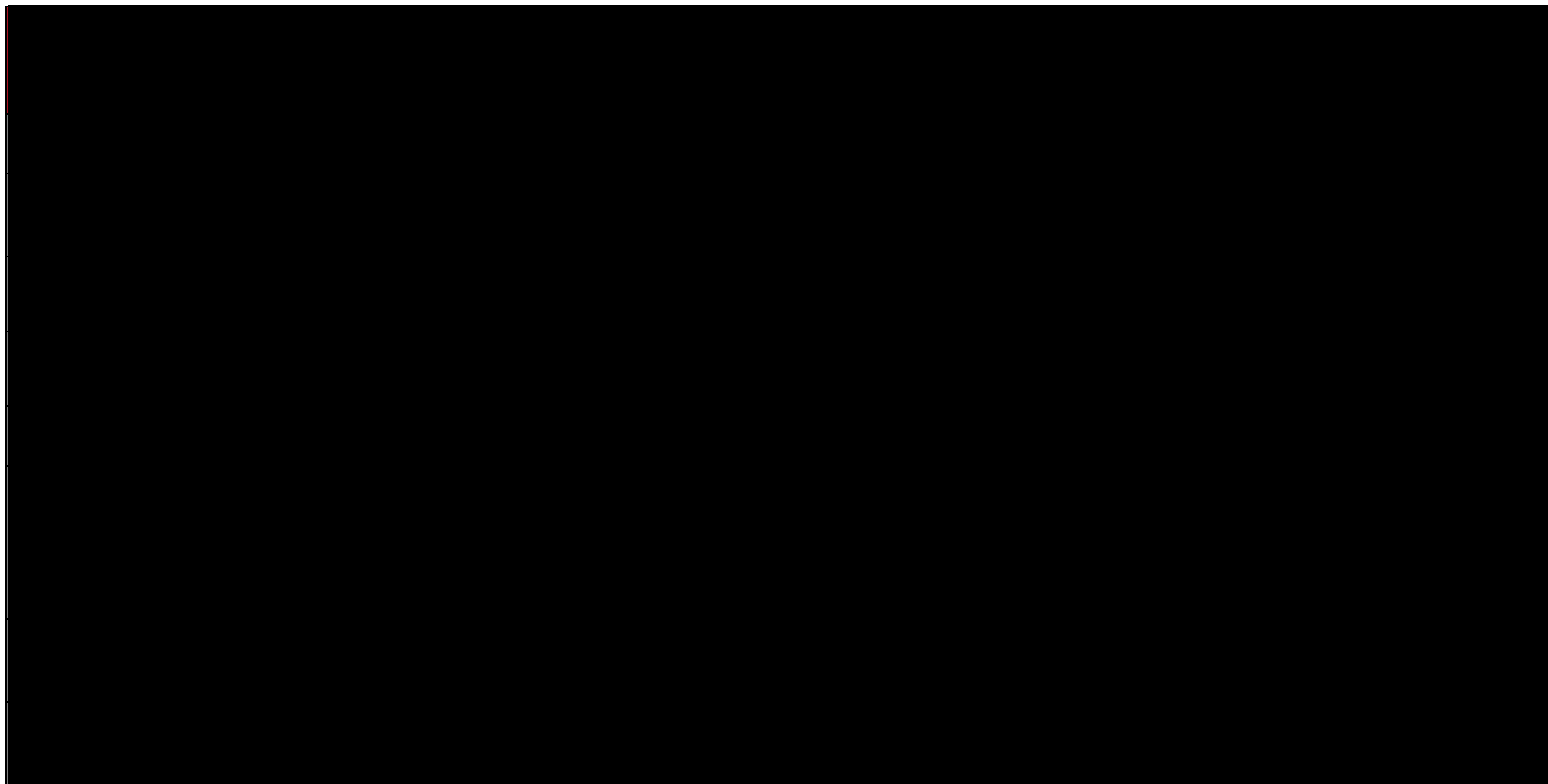


Tabela 58.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs ABI w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej



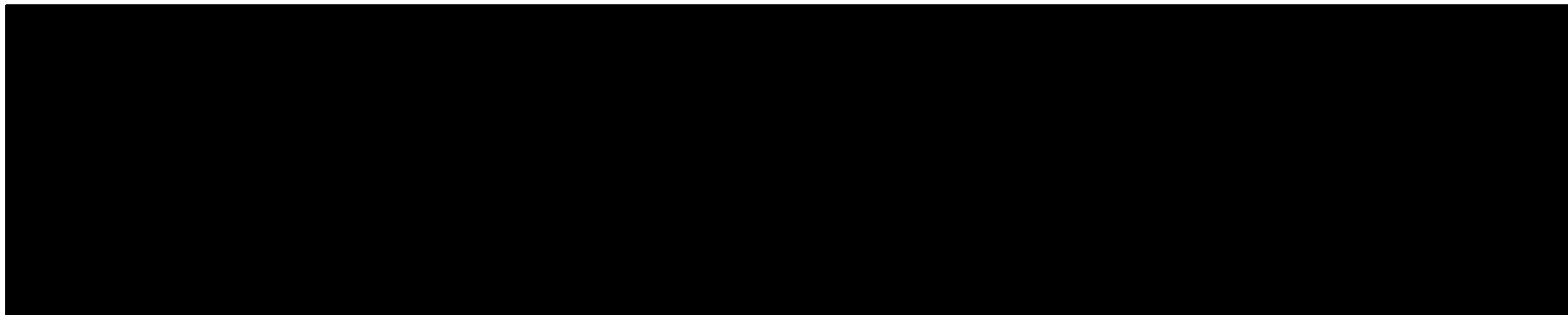
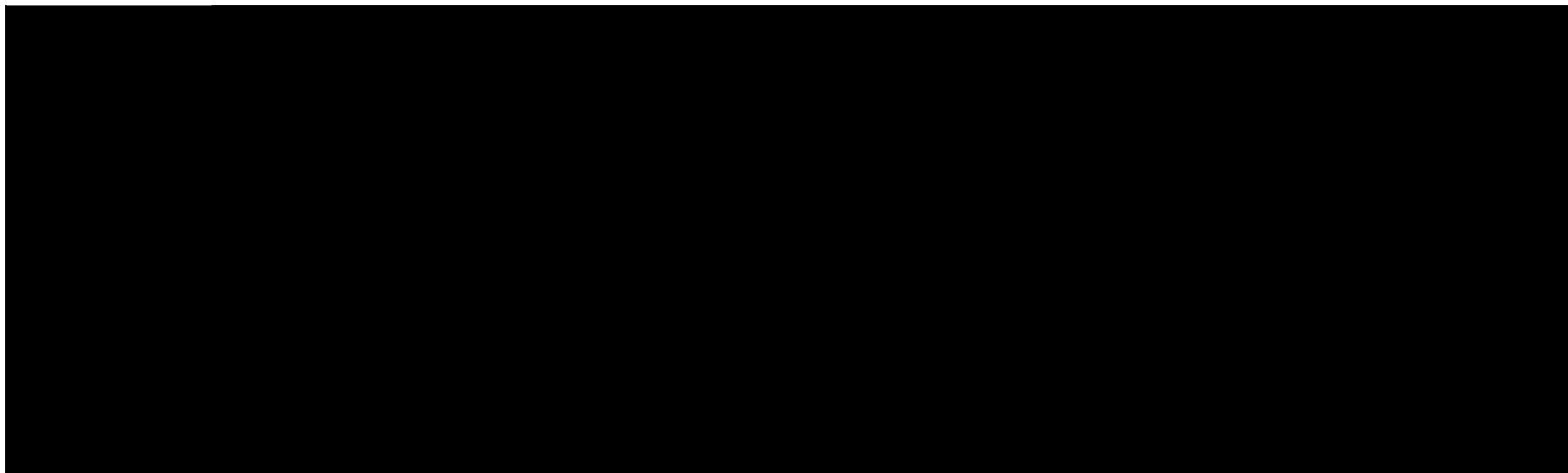


Tabela 59.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs ABI w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej



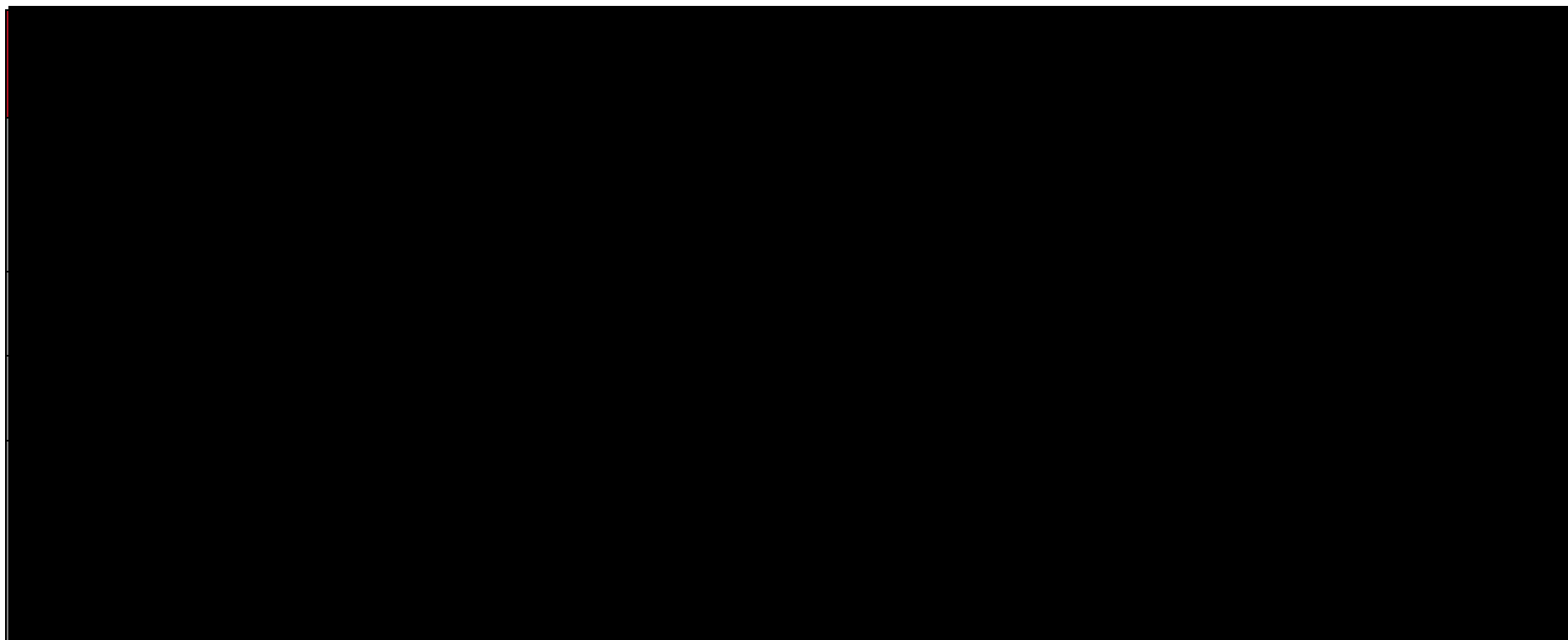
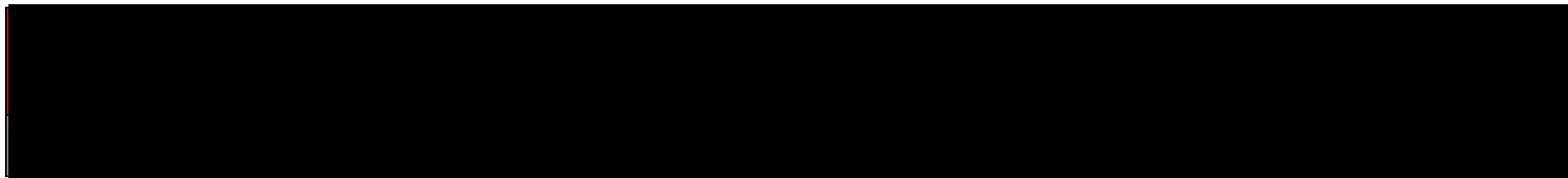
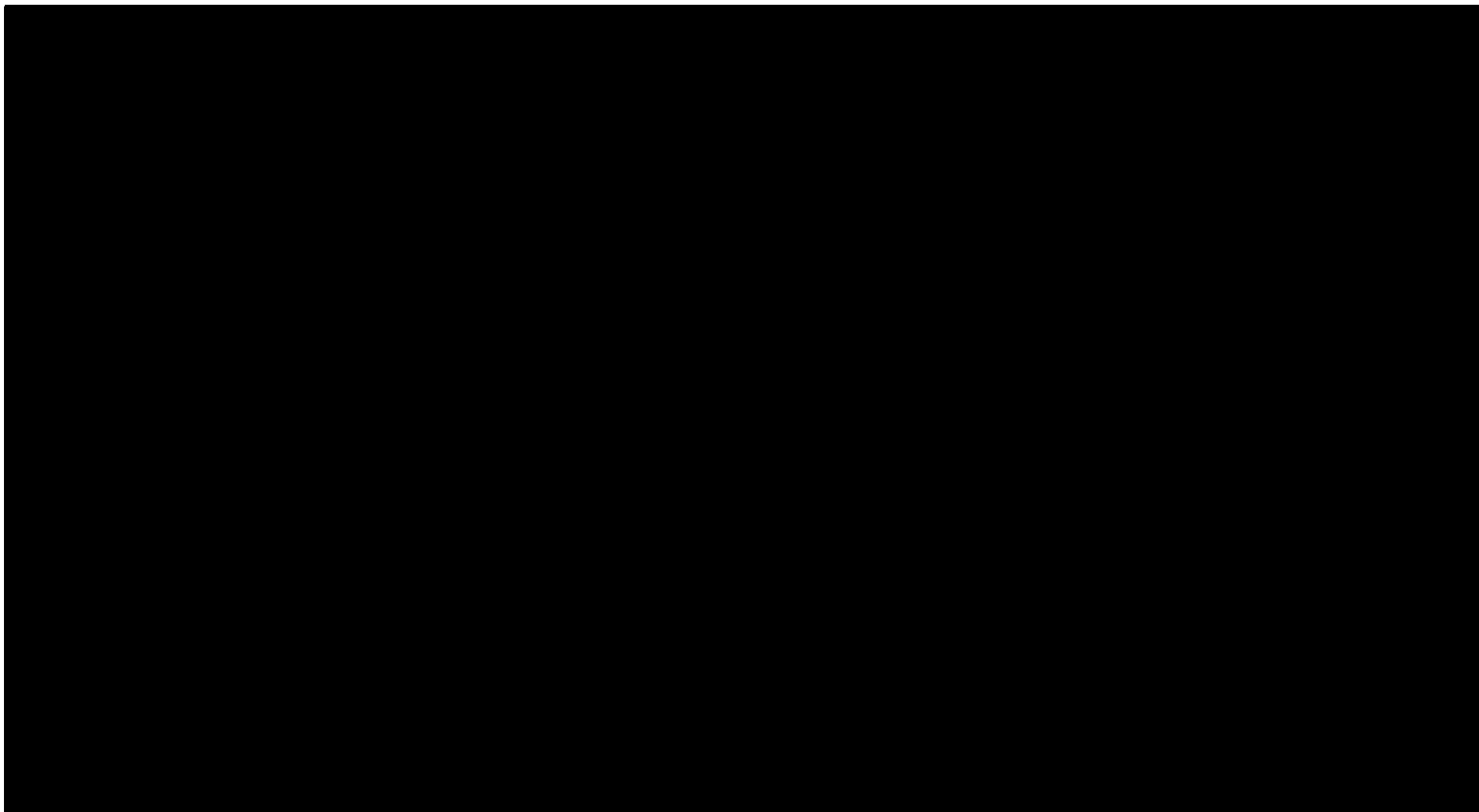


Tabela 60.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego





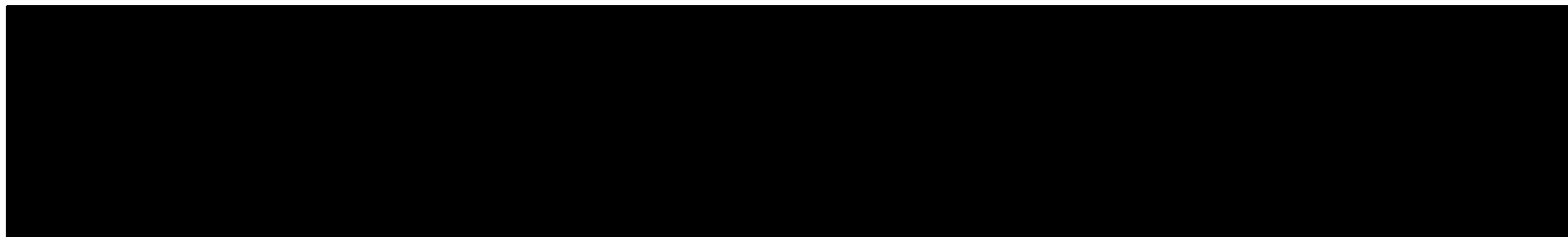


Tabela 61.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego



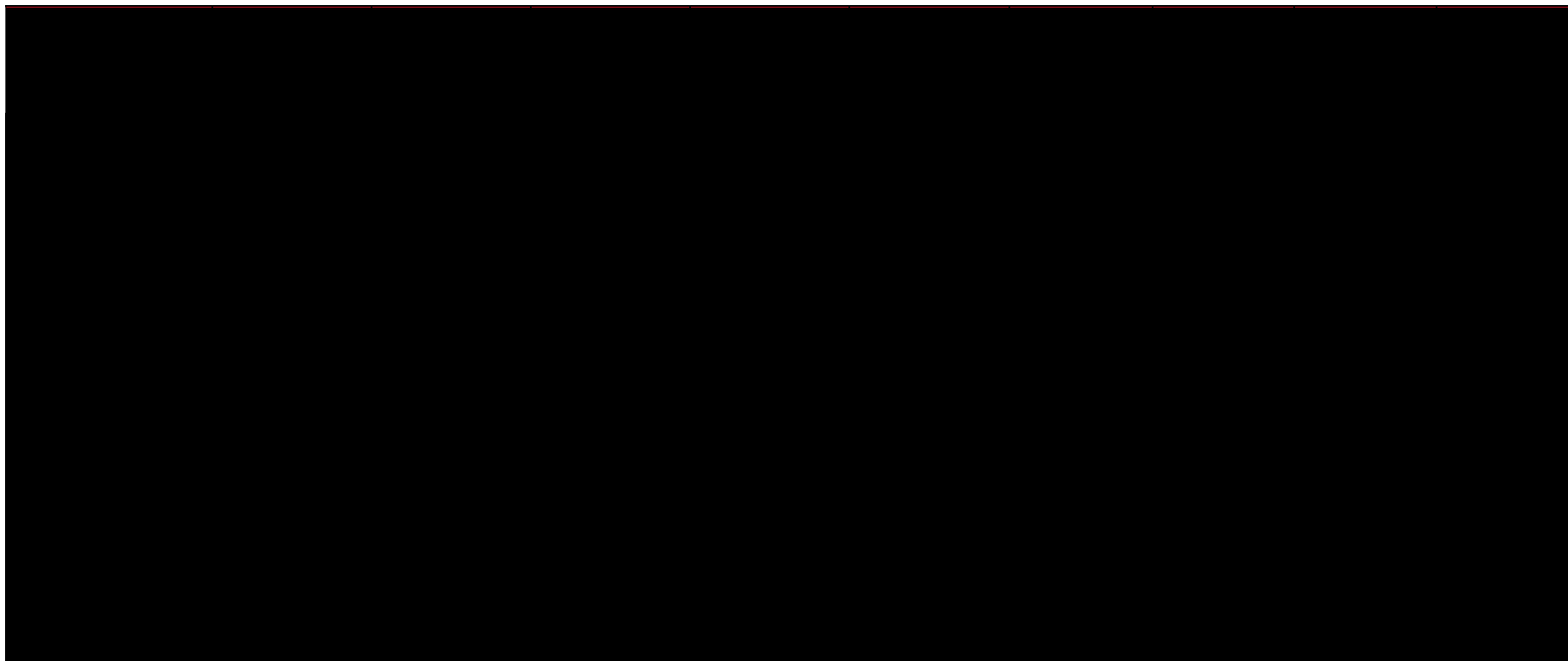
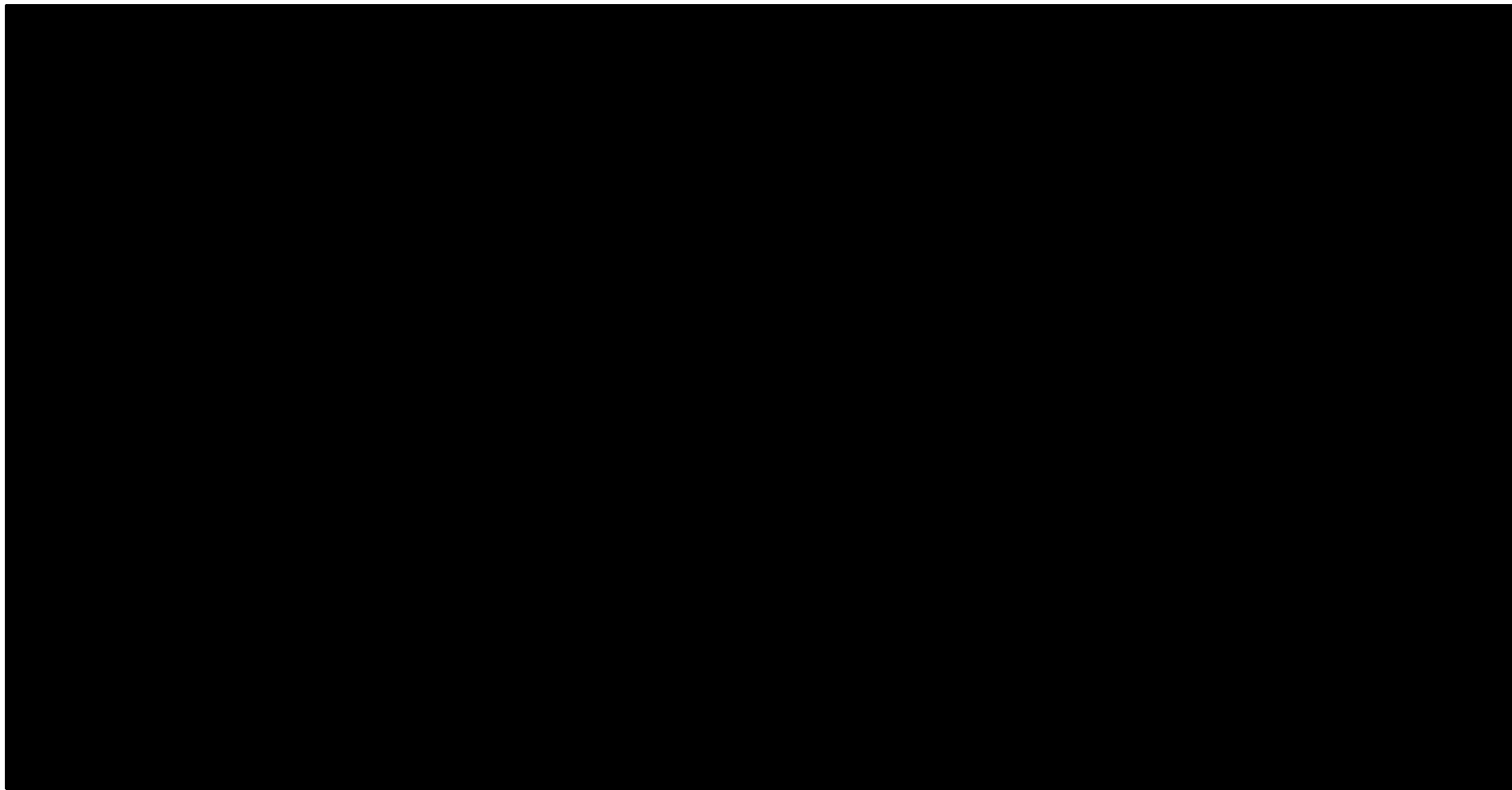


Tabela 62.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej



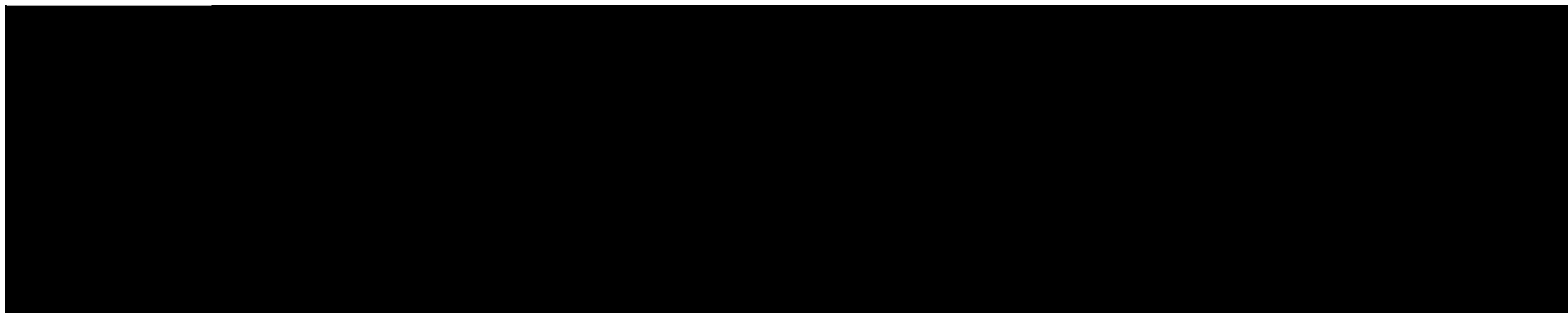
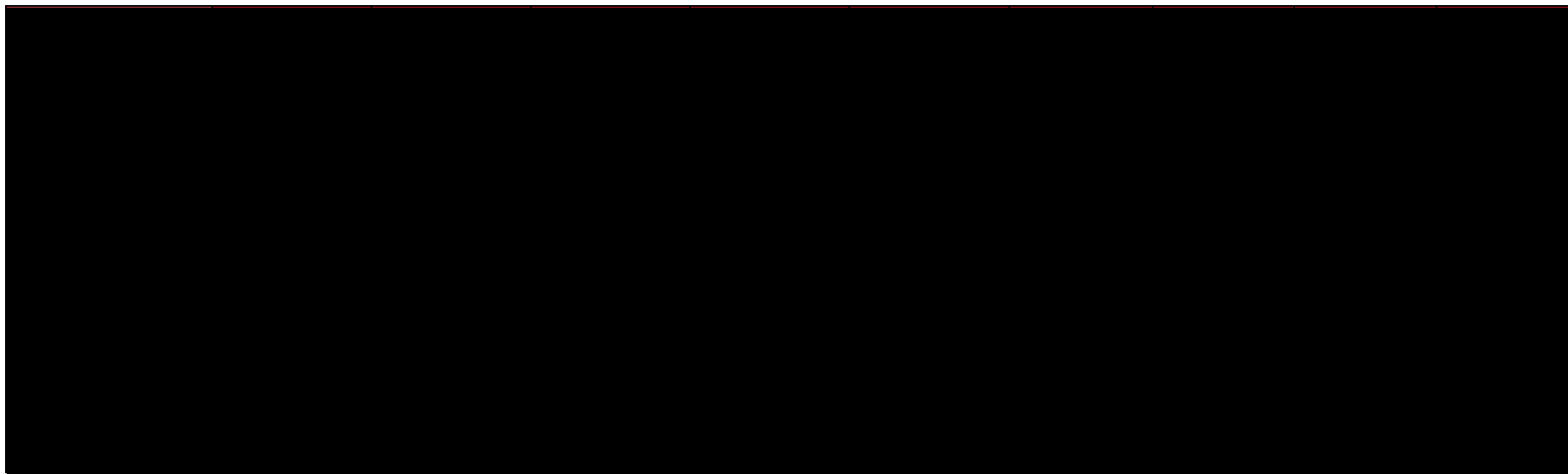
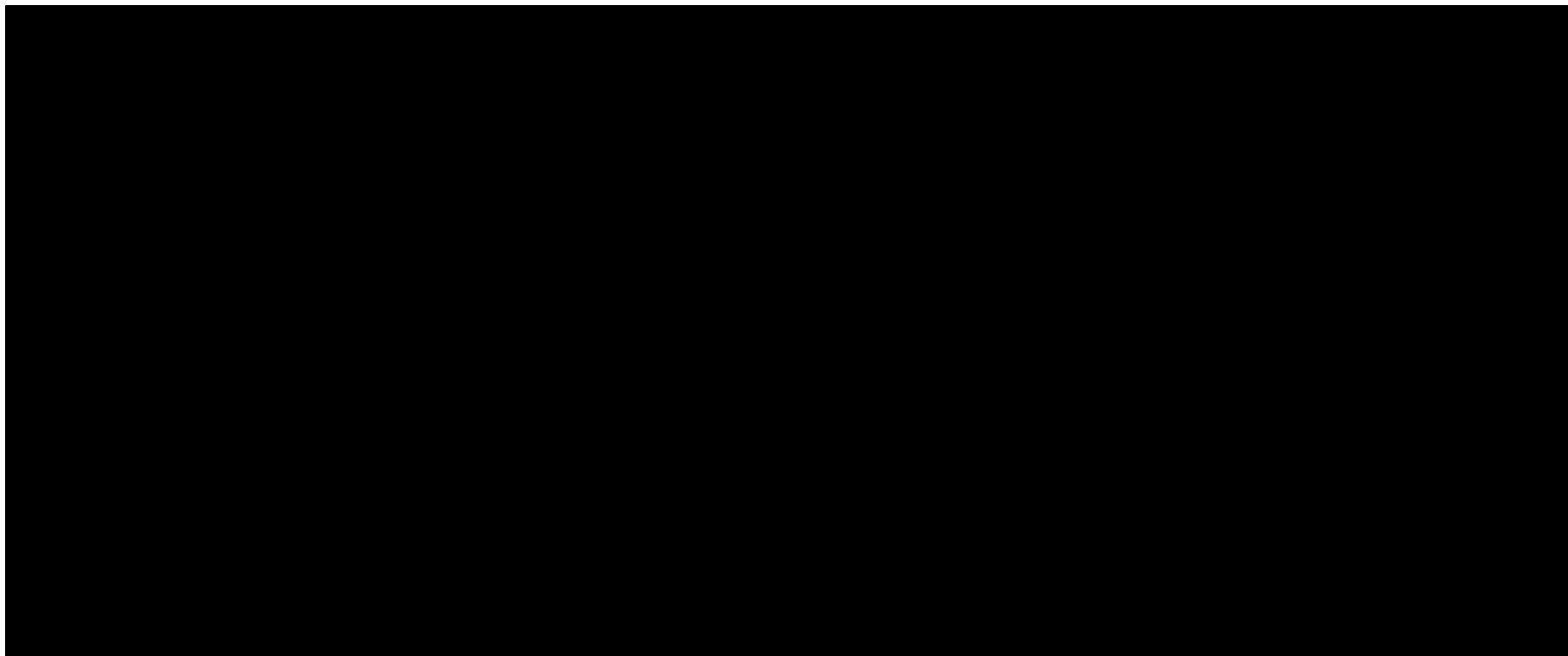


Tabela 63.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej





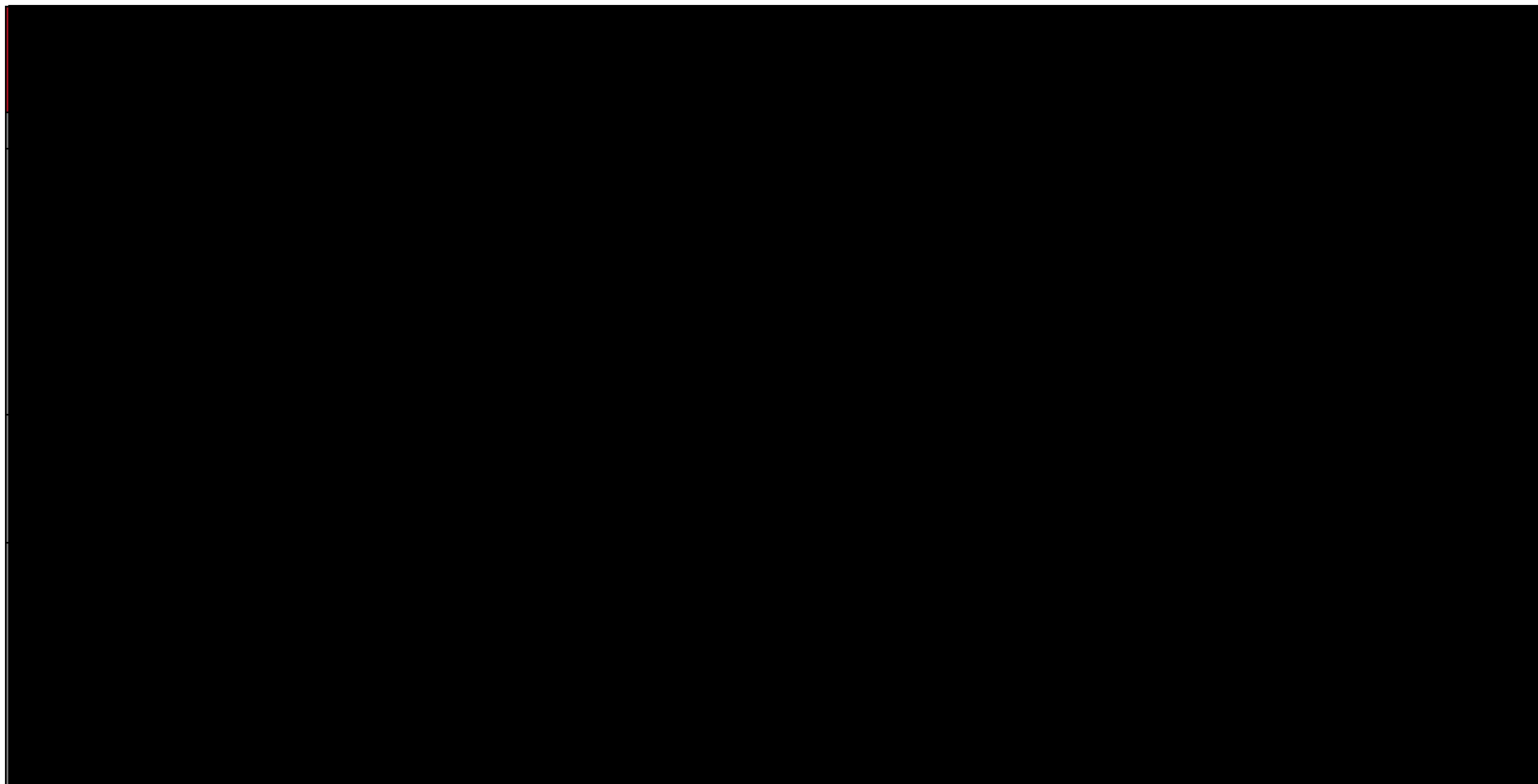
Podsumowanie dotyczące parametrów z największym wpływem na wartość współczynnika kosztów-użyteczności przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

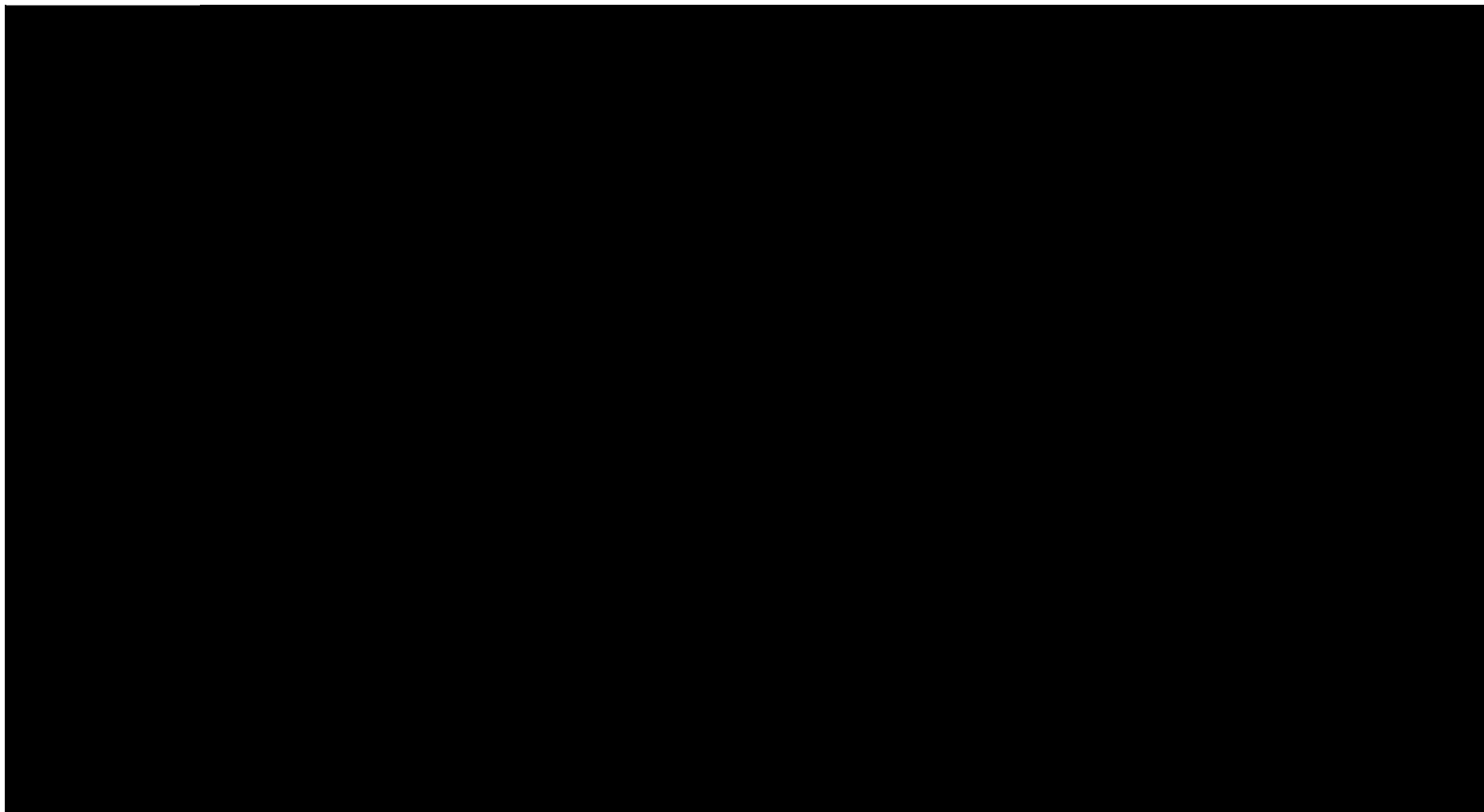
11.2. Analiza scenariuszy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 64.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs ENZ – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego





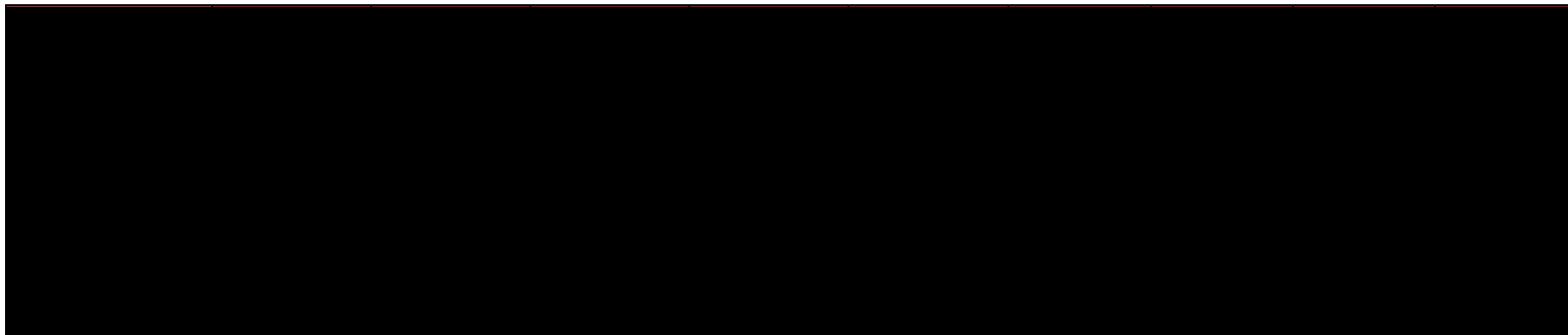
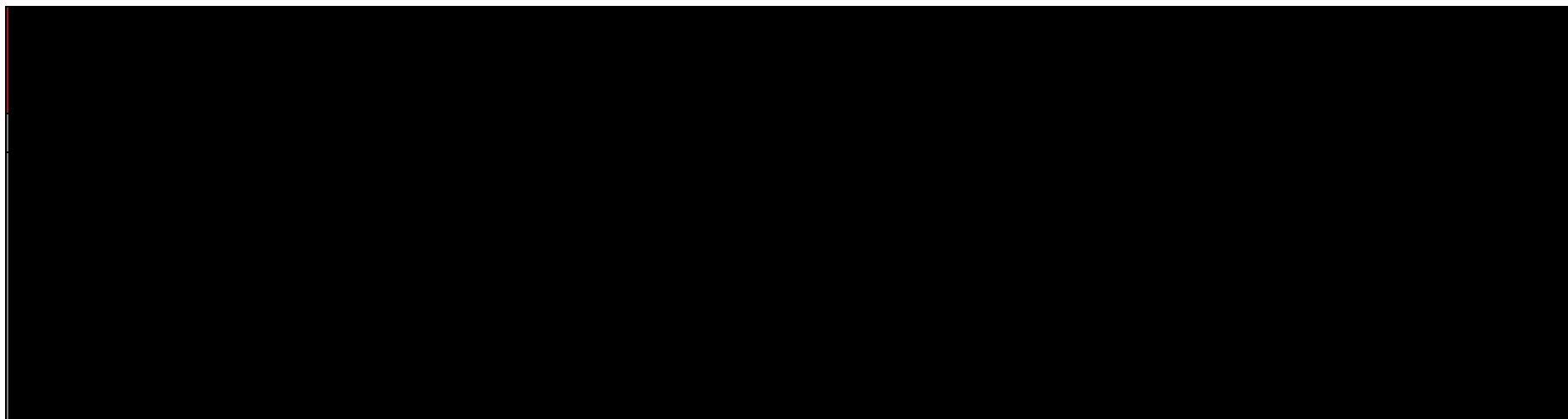
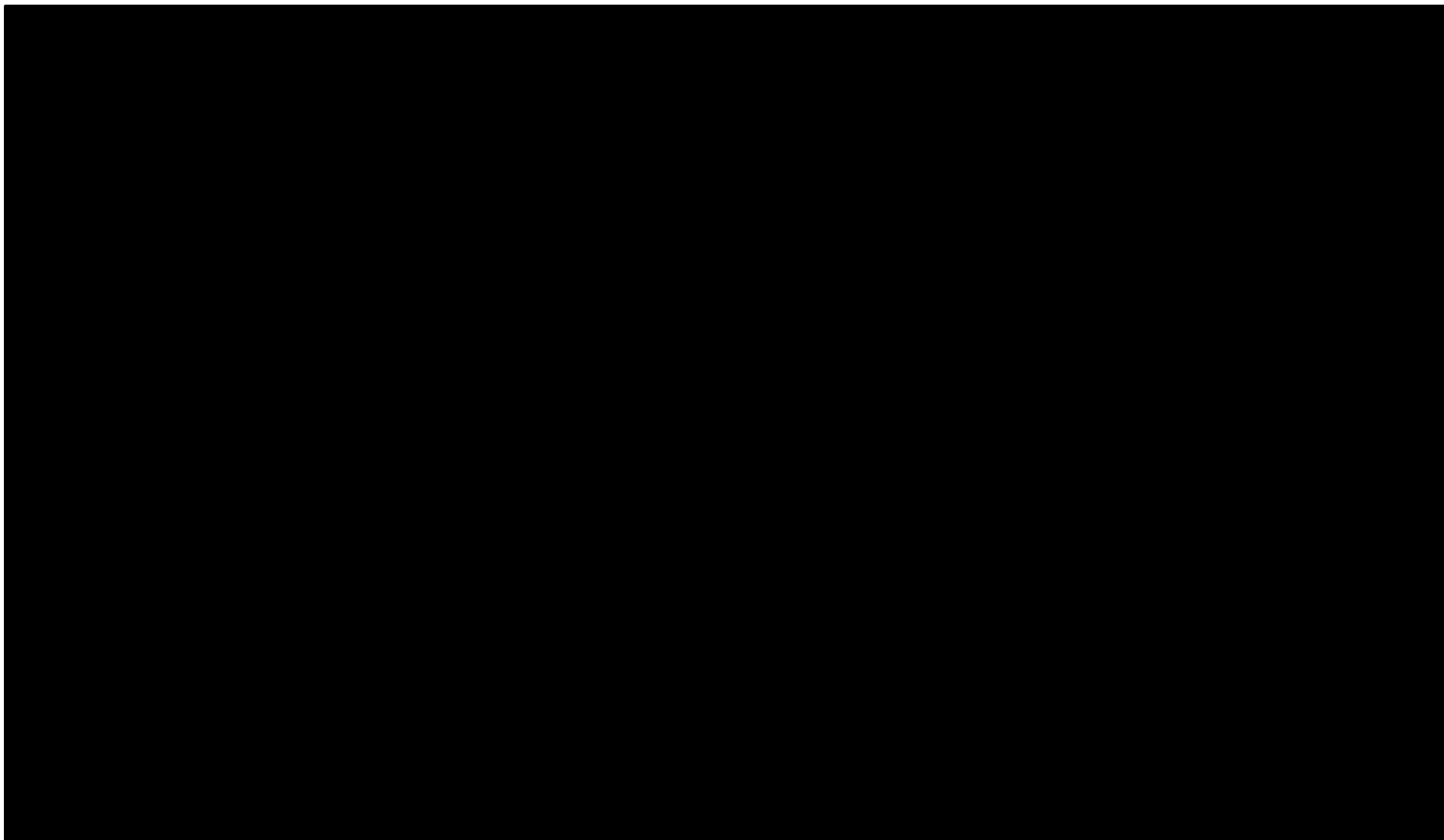


Tabela 65.
Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs ENZ – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego





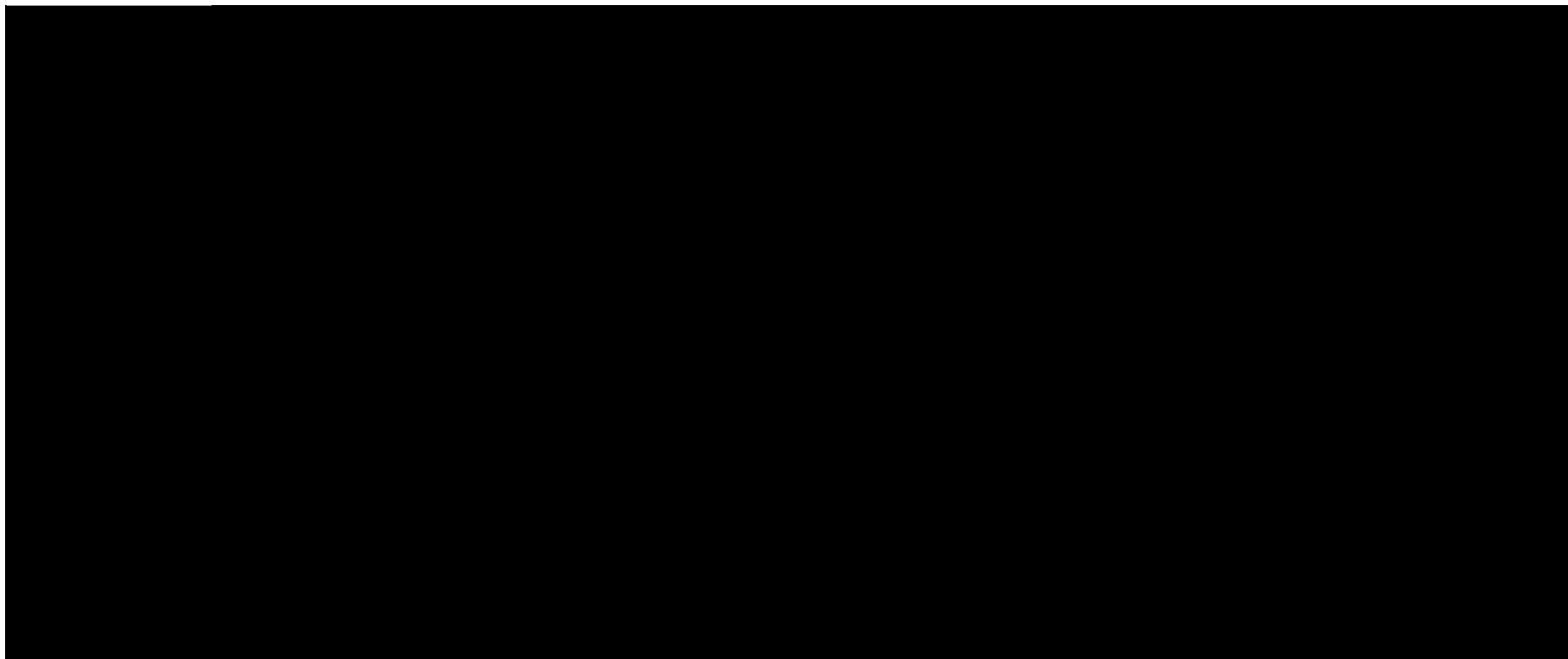
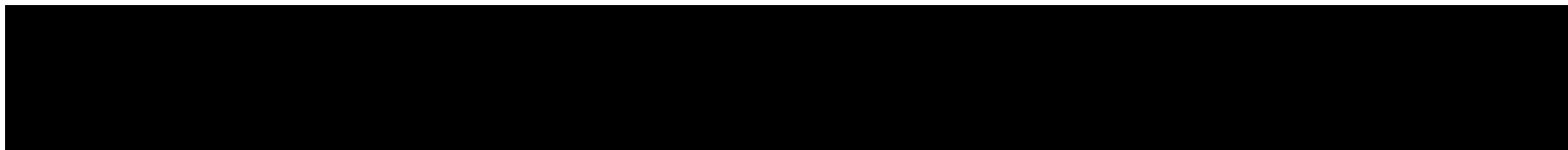
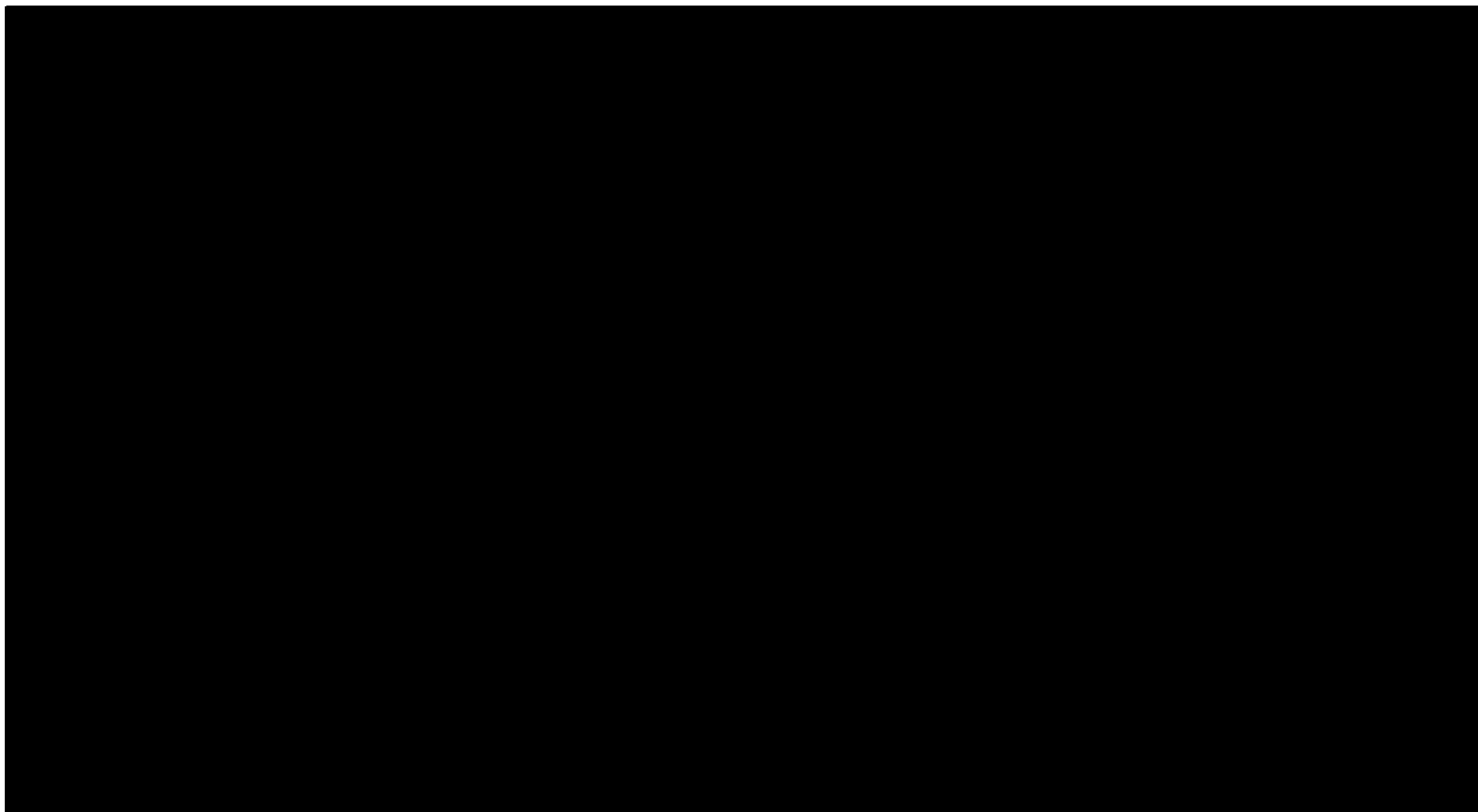
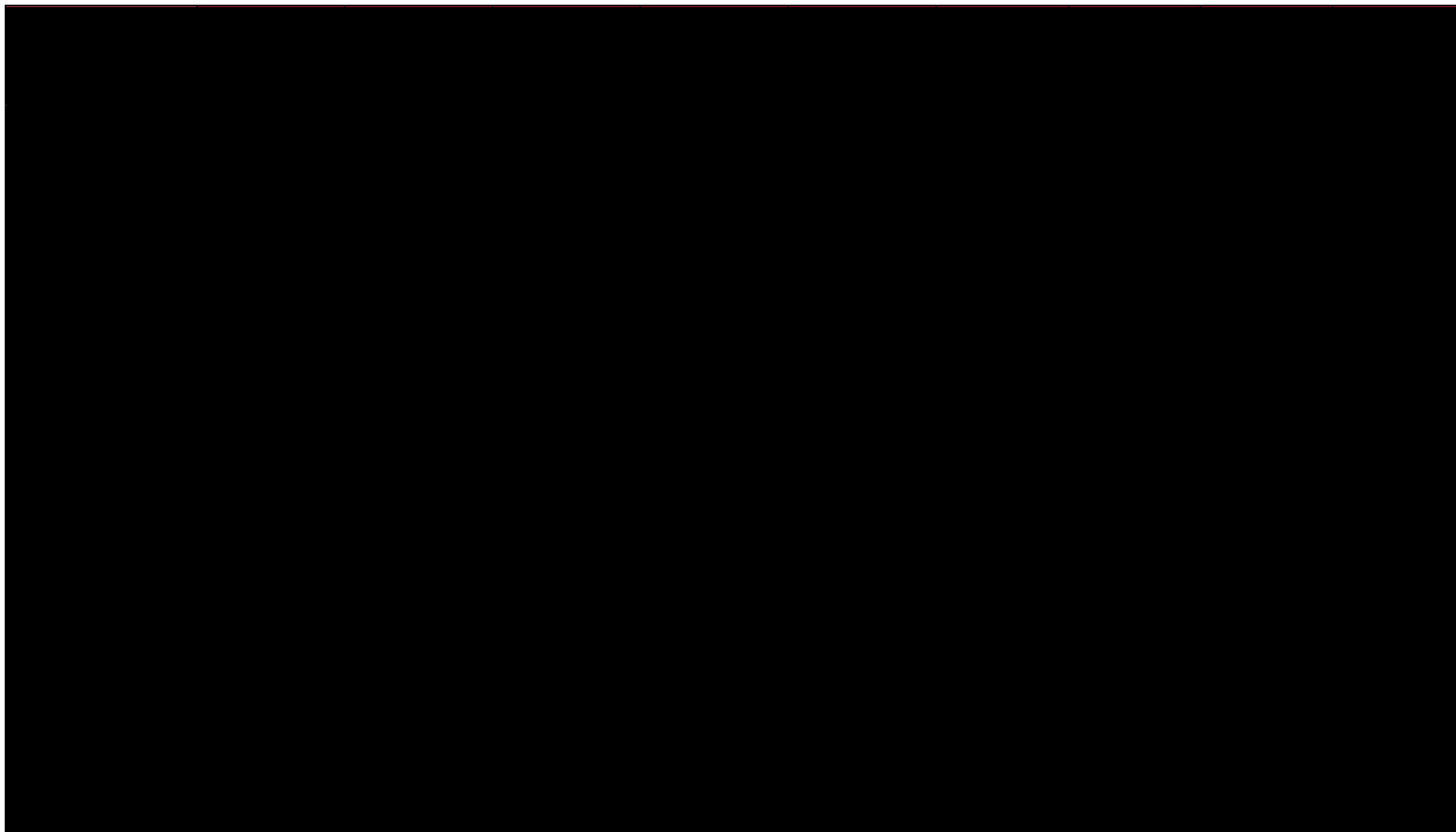


Tabela 66.
Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs ENZ – wersja z RSS w perspektywie wspólnej







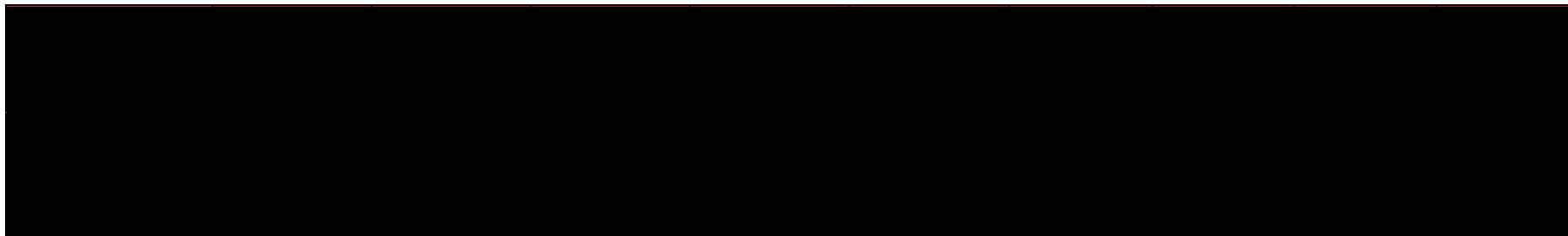
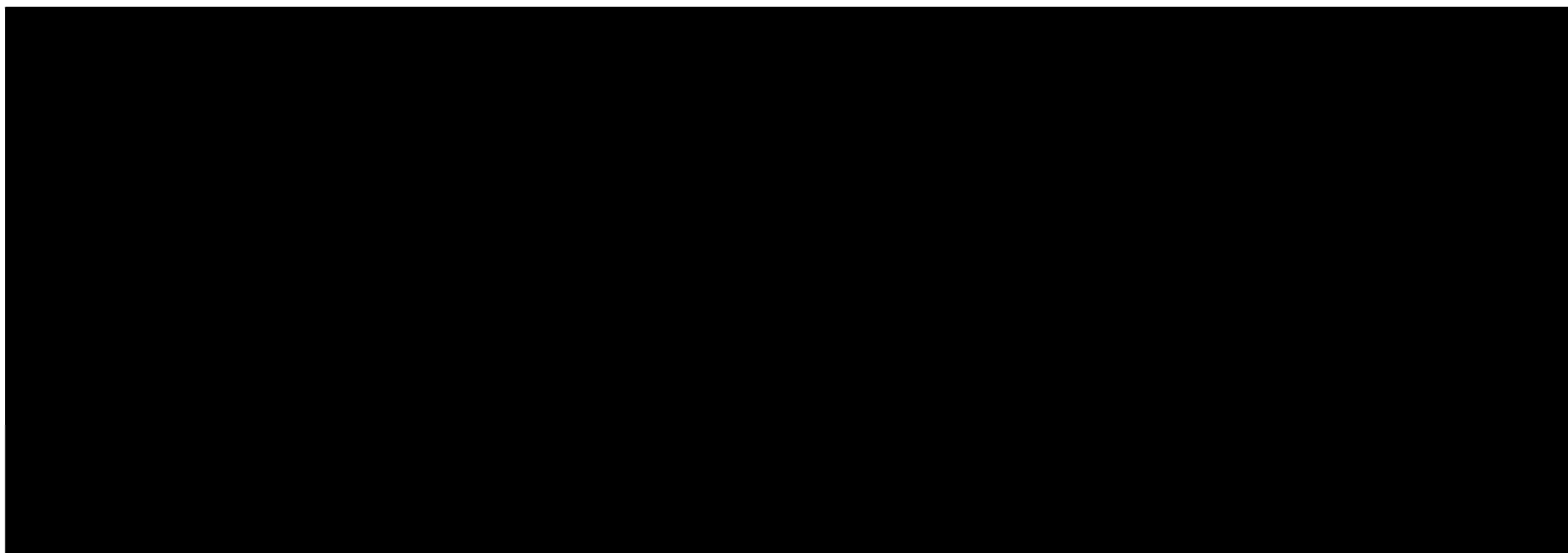
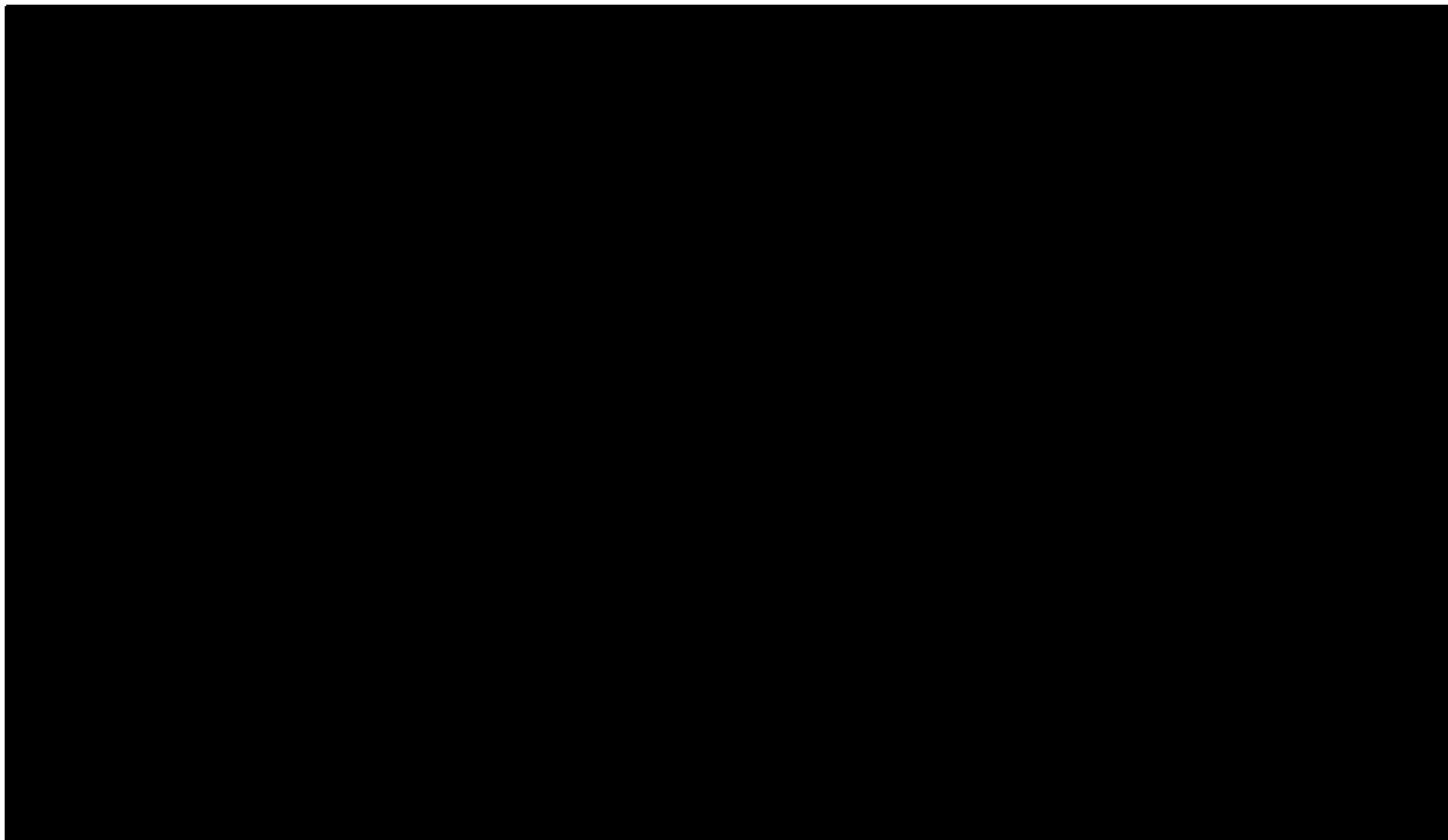


Tabela 67.
Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs ENZ – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej





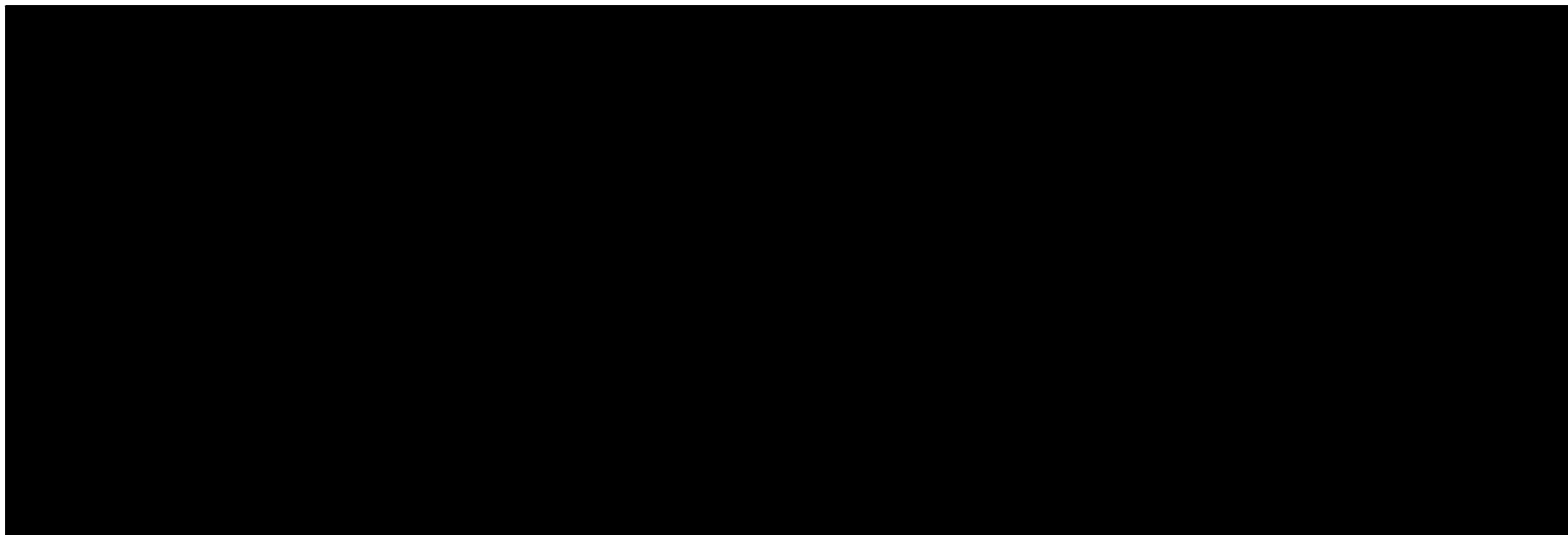
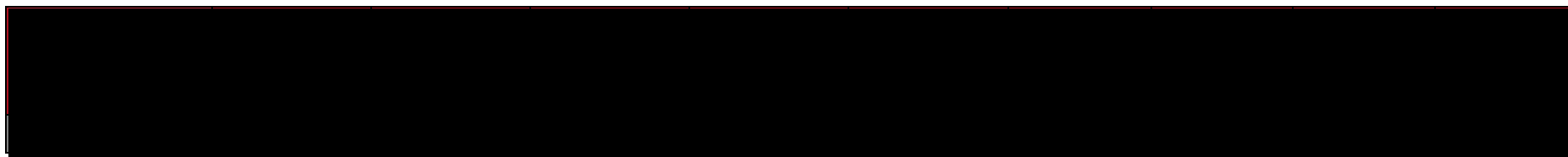
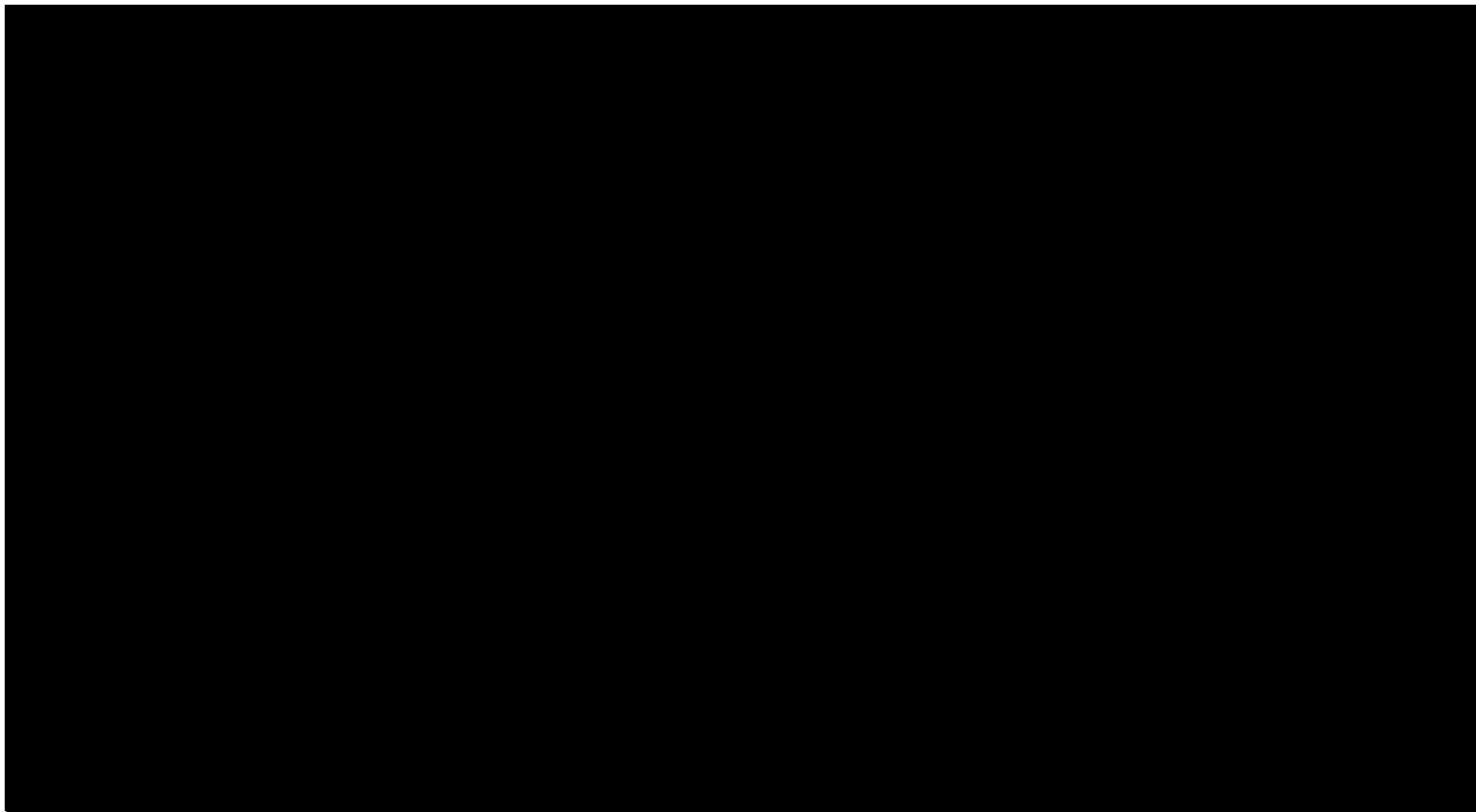
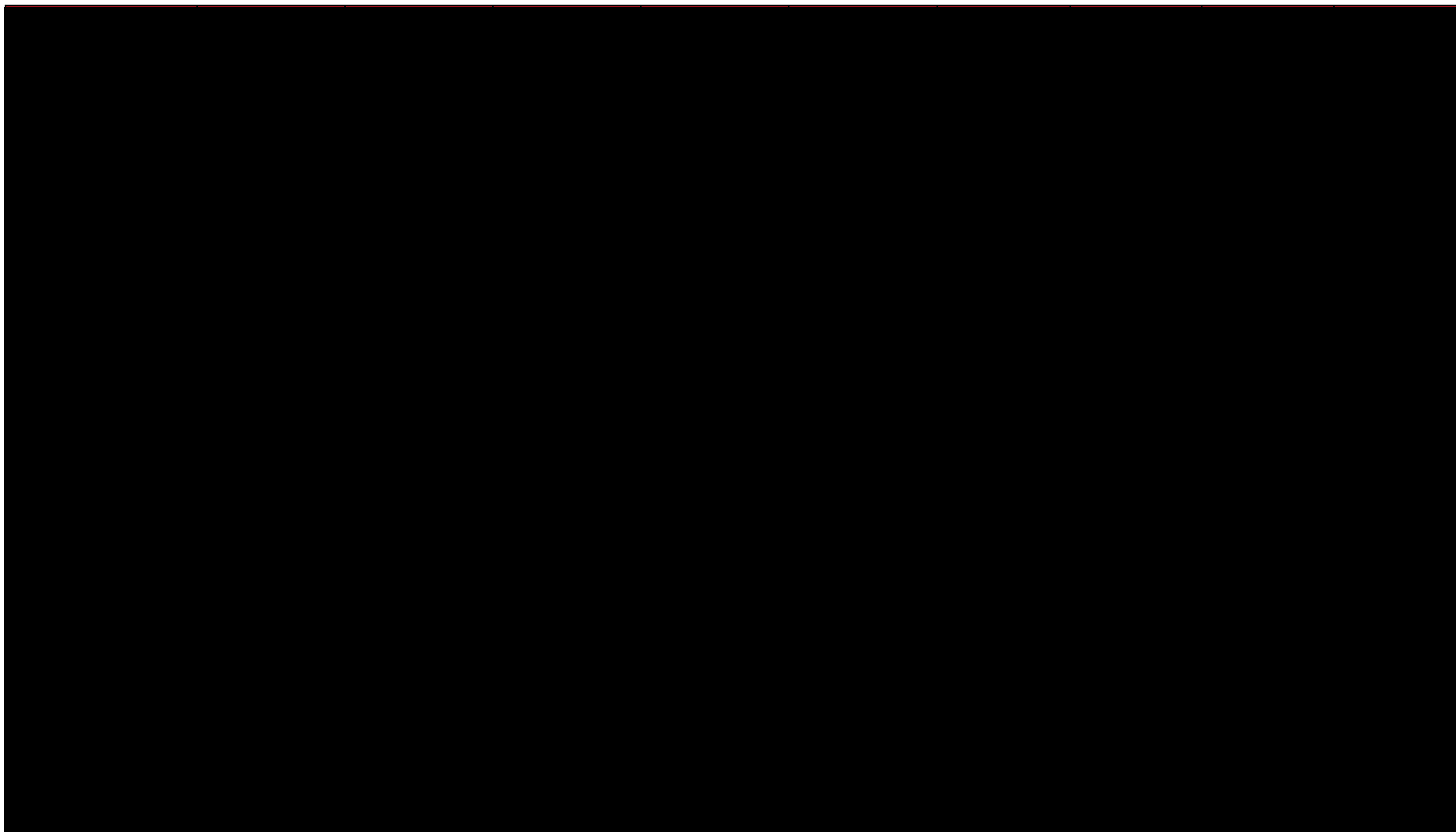


Tabela 68.
Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs ABI – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego







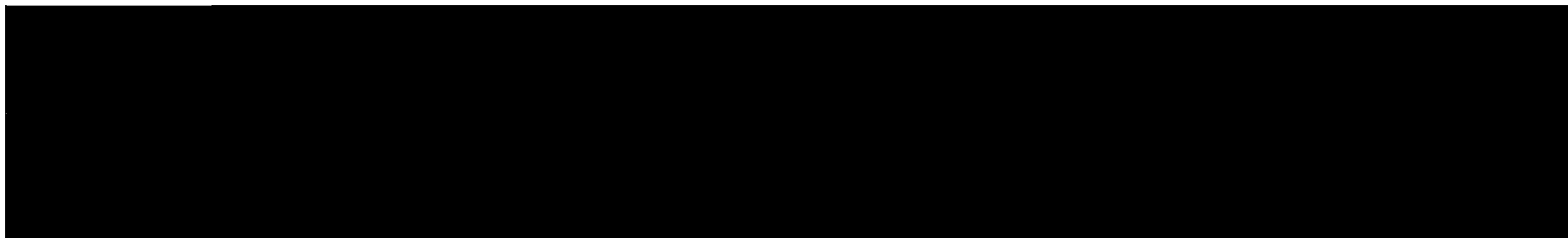
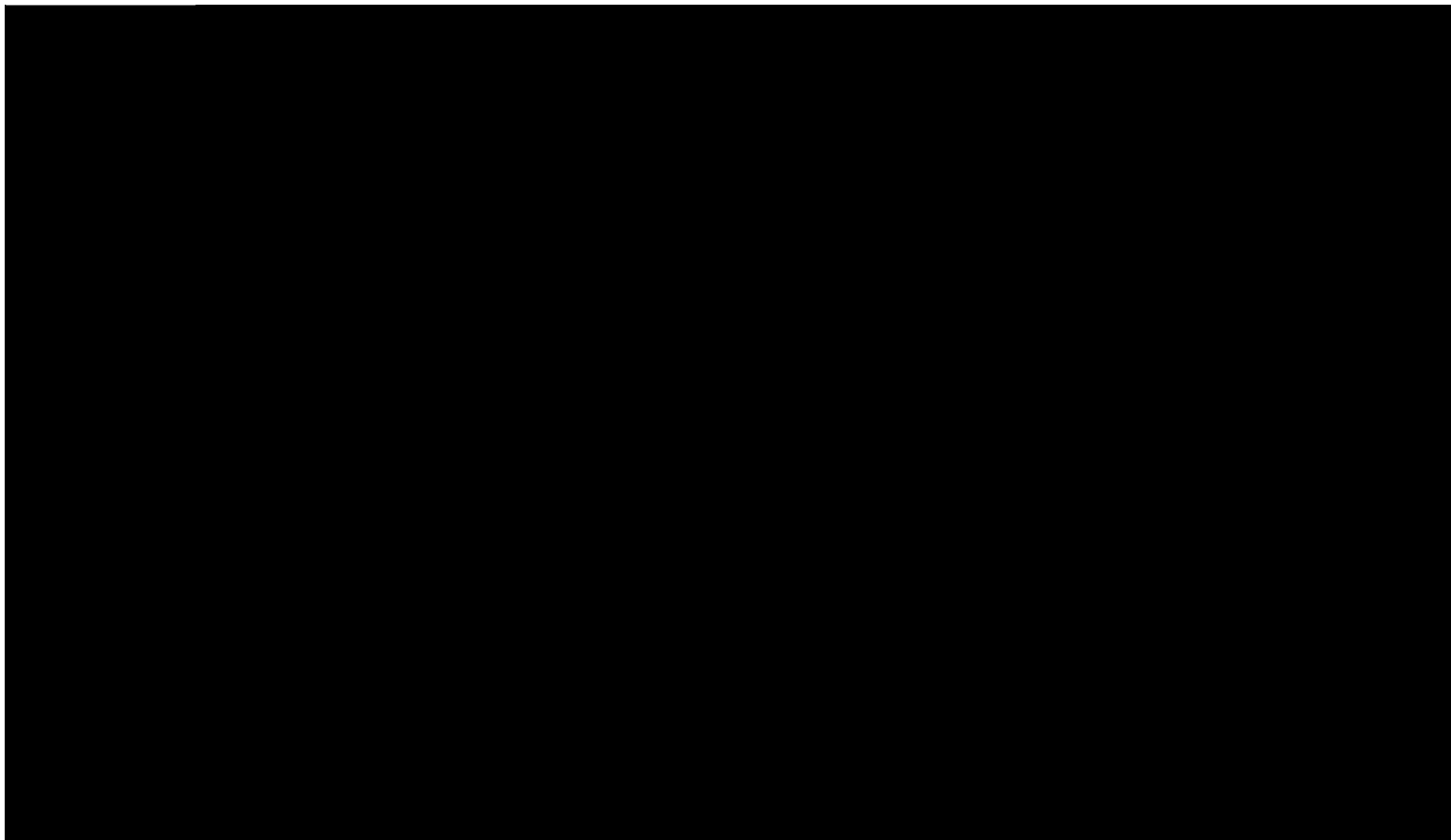


Tabela 69.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs ABI – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego



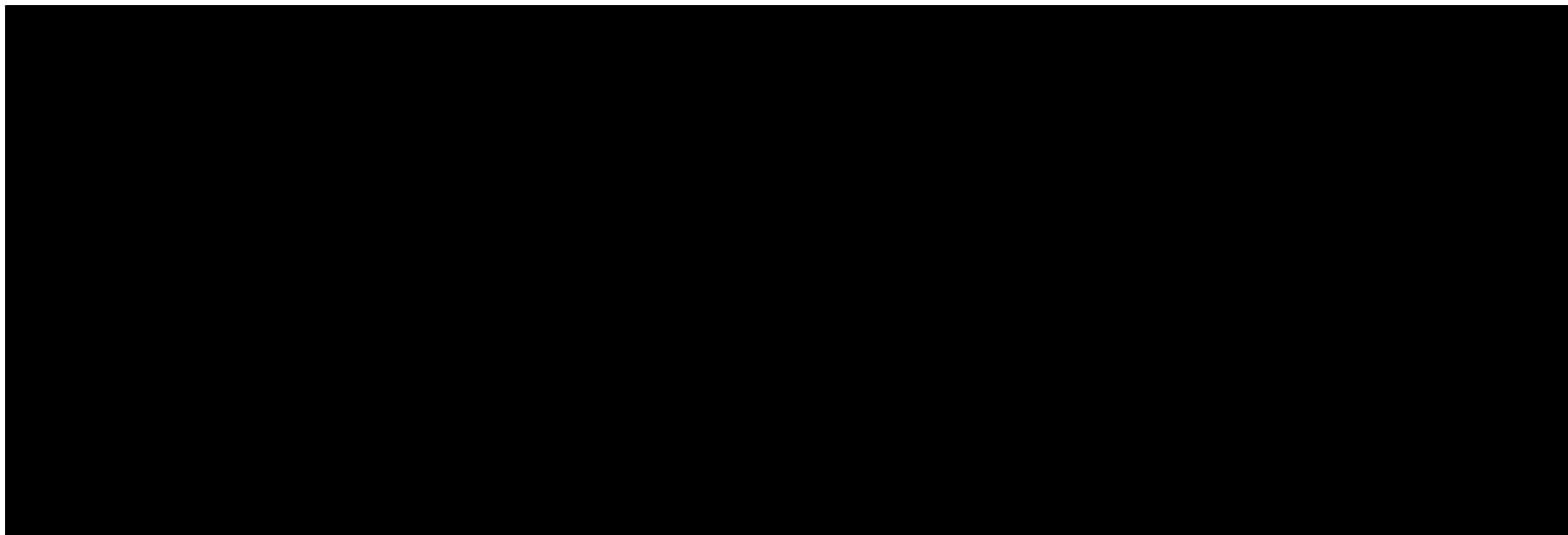
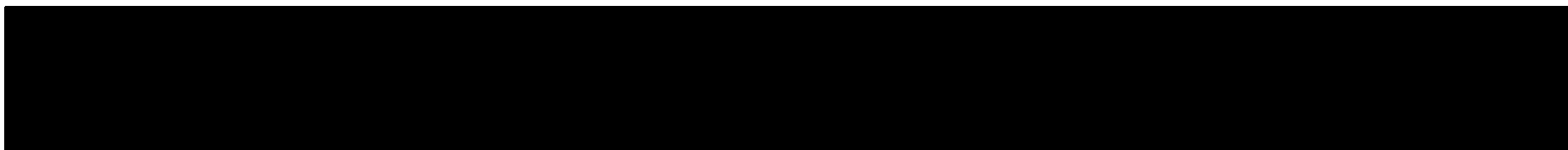
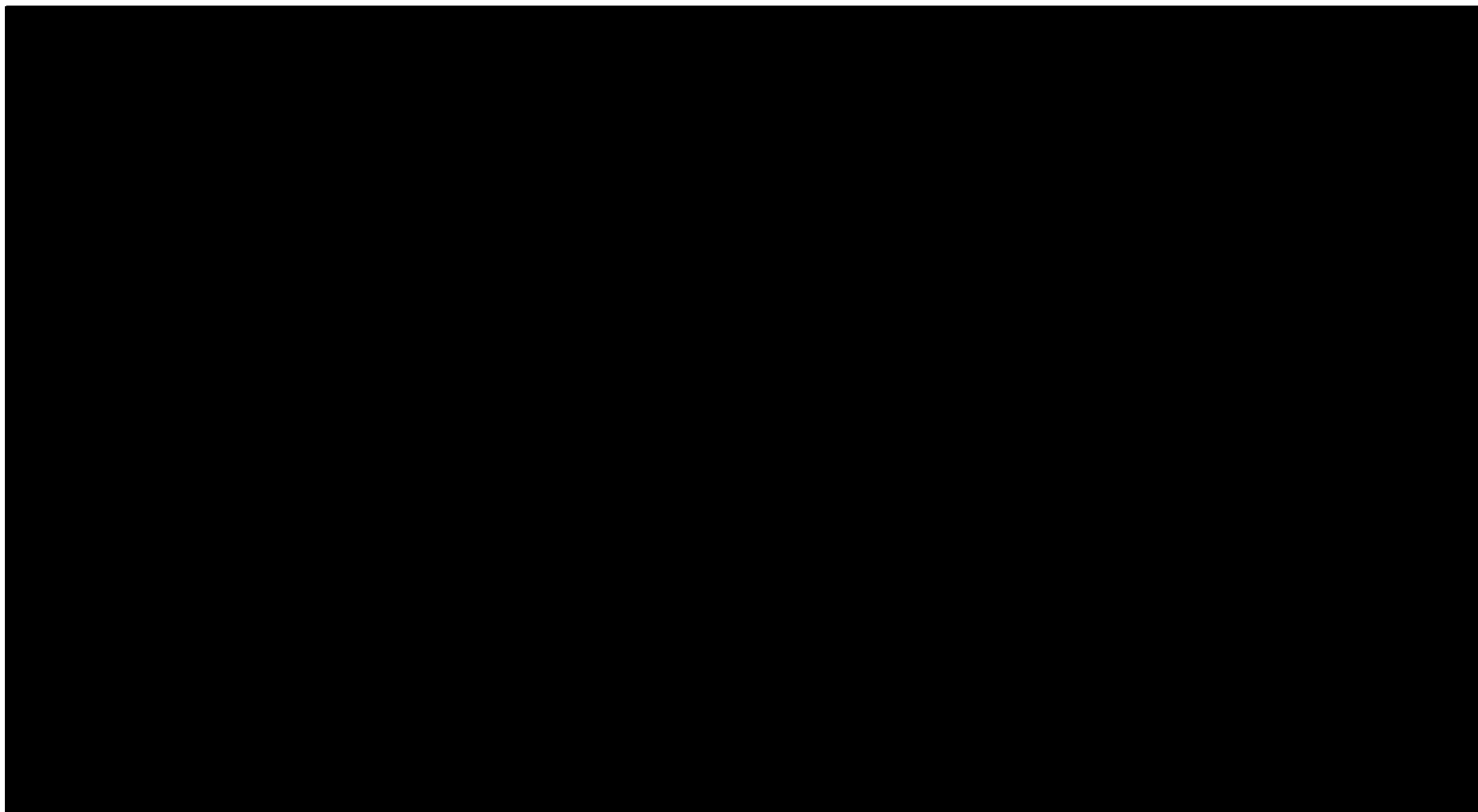
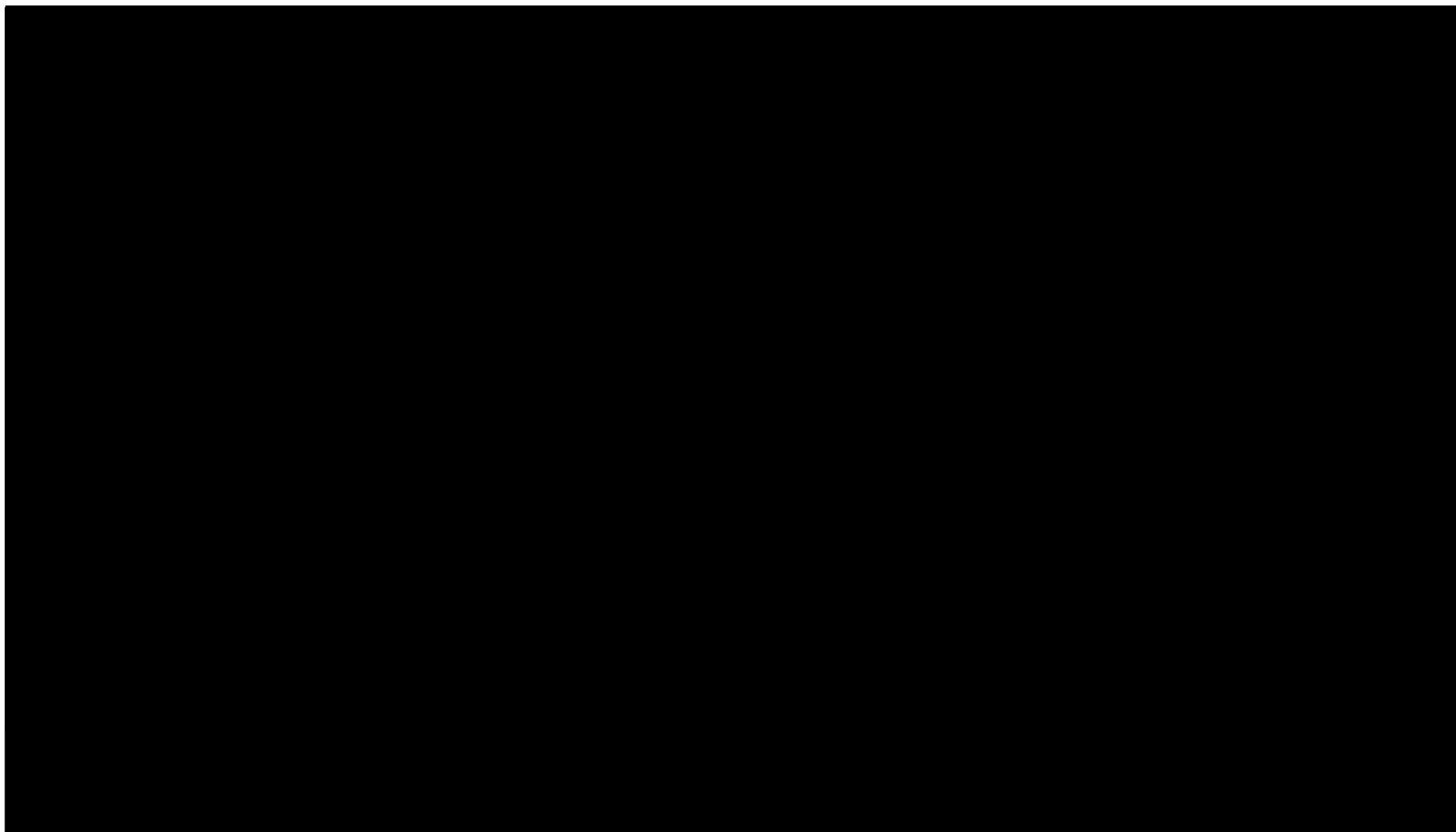


Tabela 70.
Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs ABI – wersja z RSS w perspektywie wspólnej







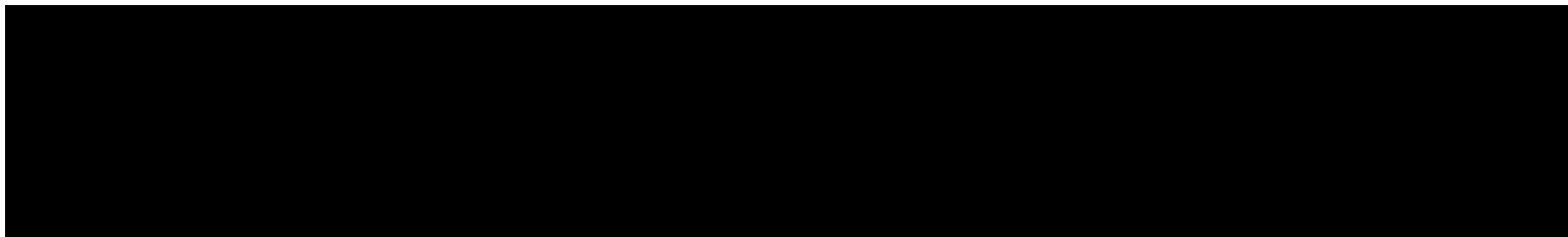
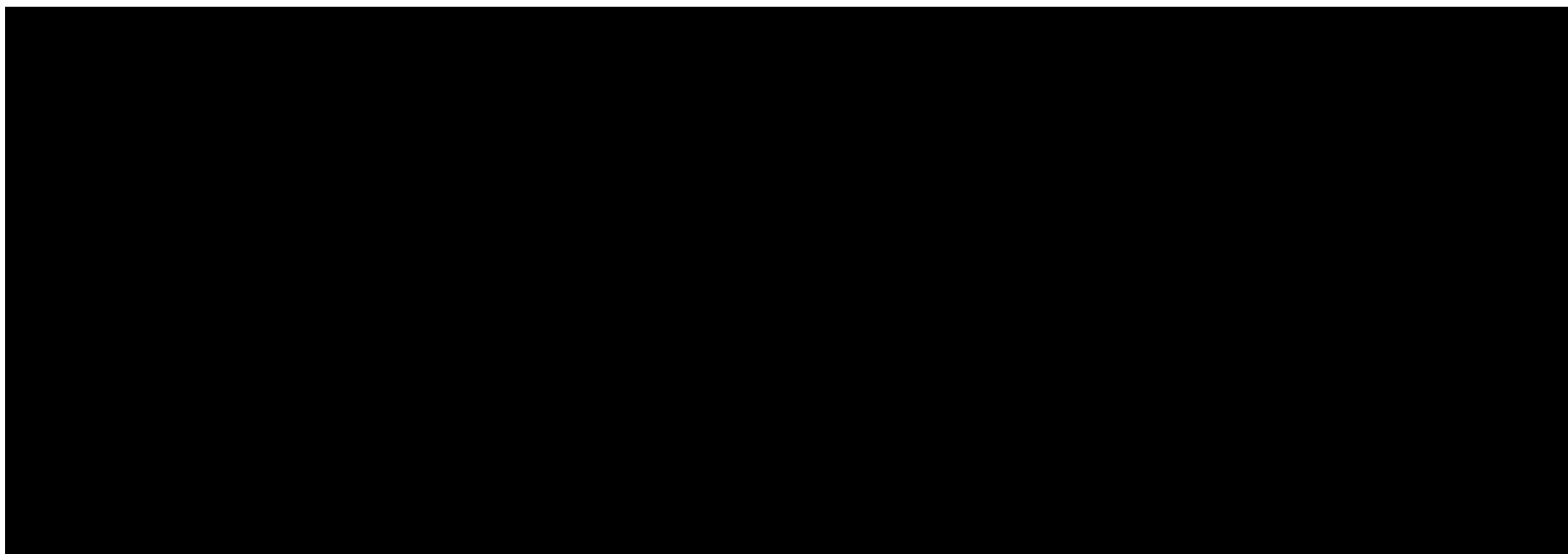
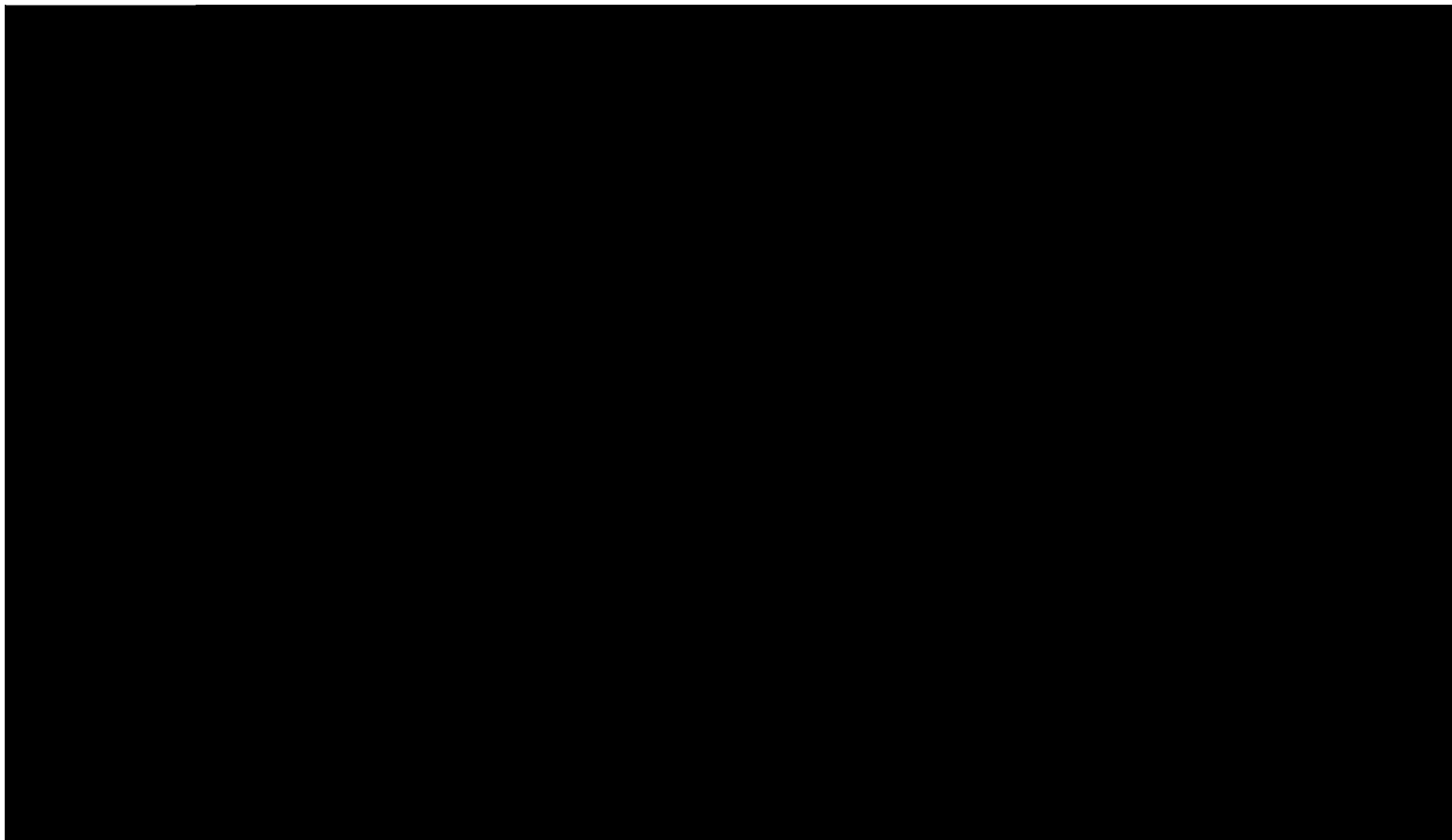


Tabela 71.
Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs ABI – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej





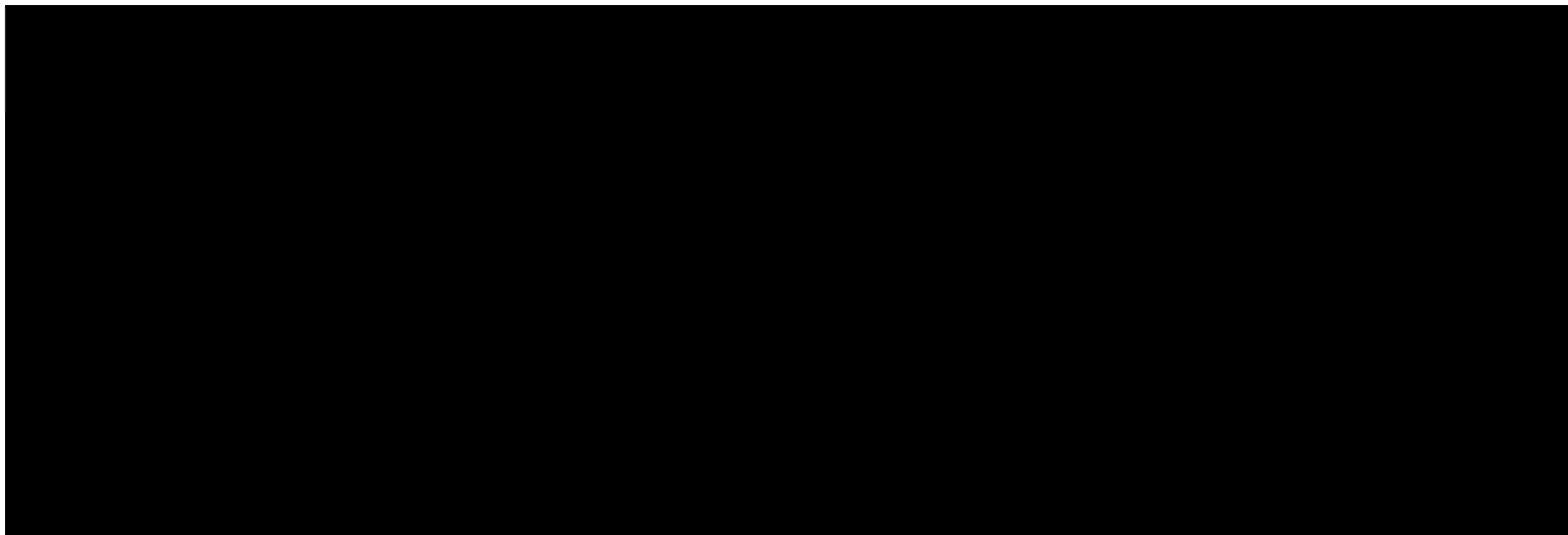
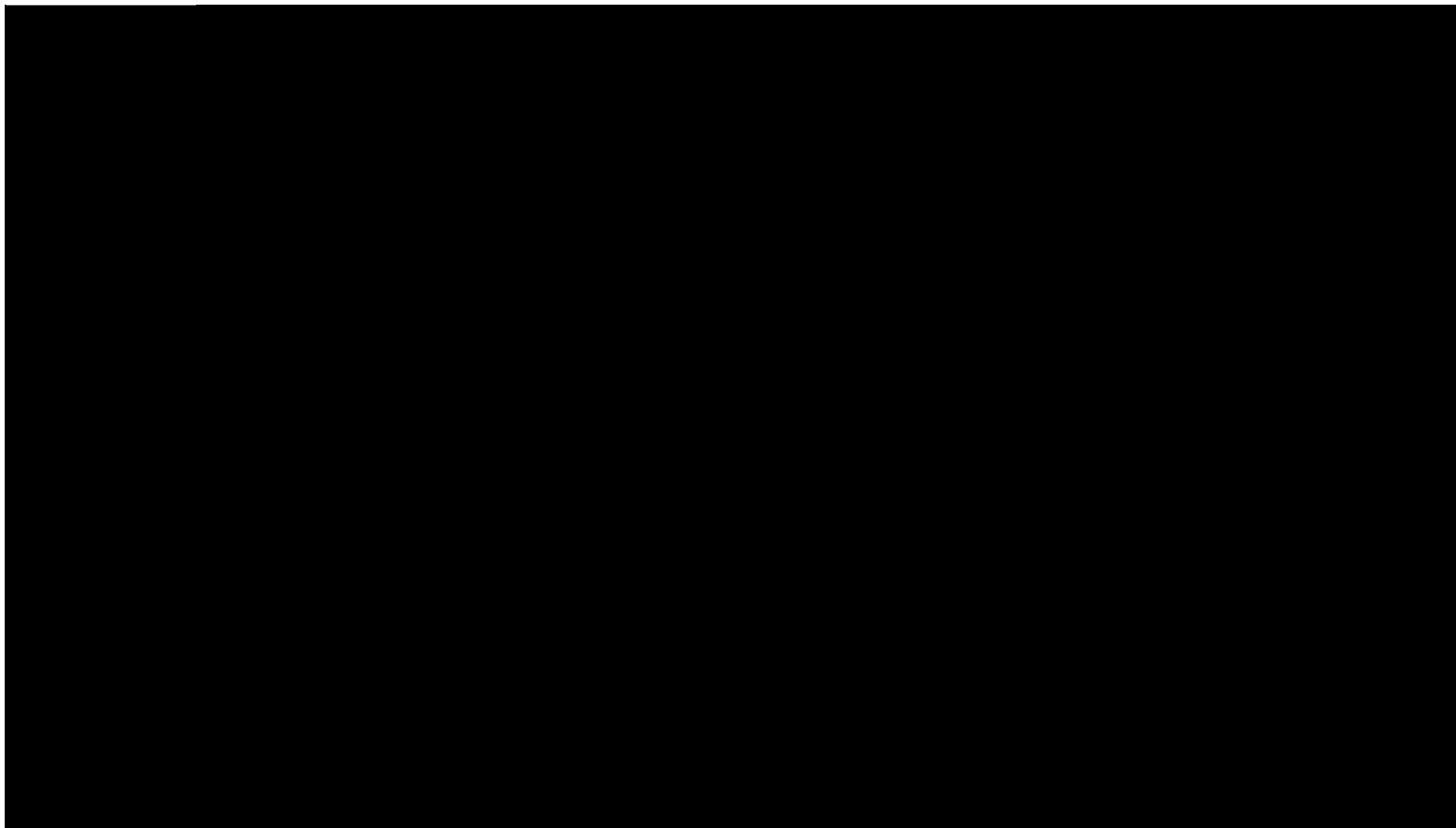


Tabela 72.
Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs BSC – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego



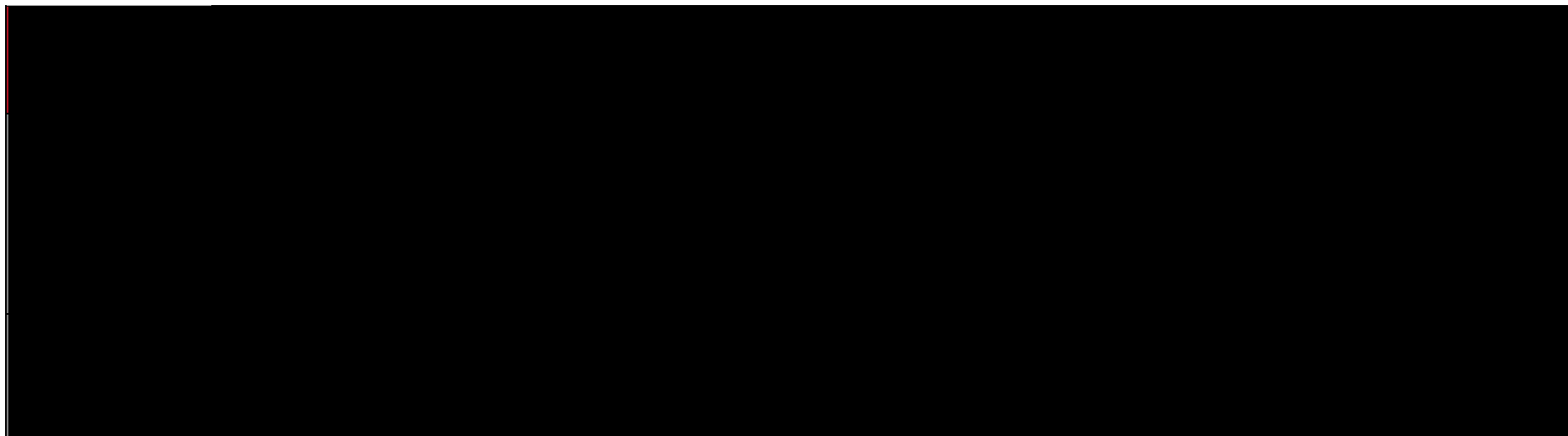
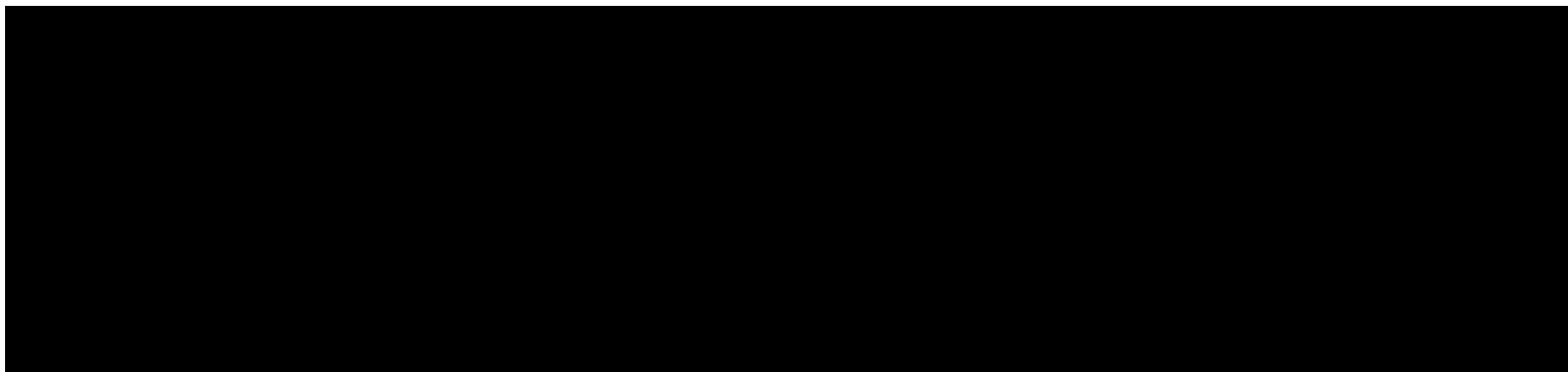
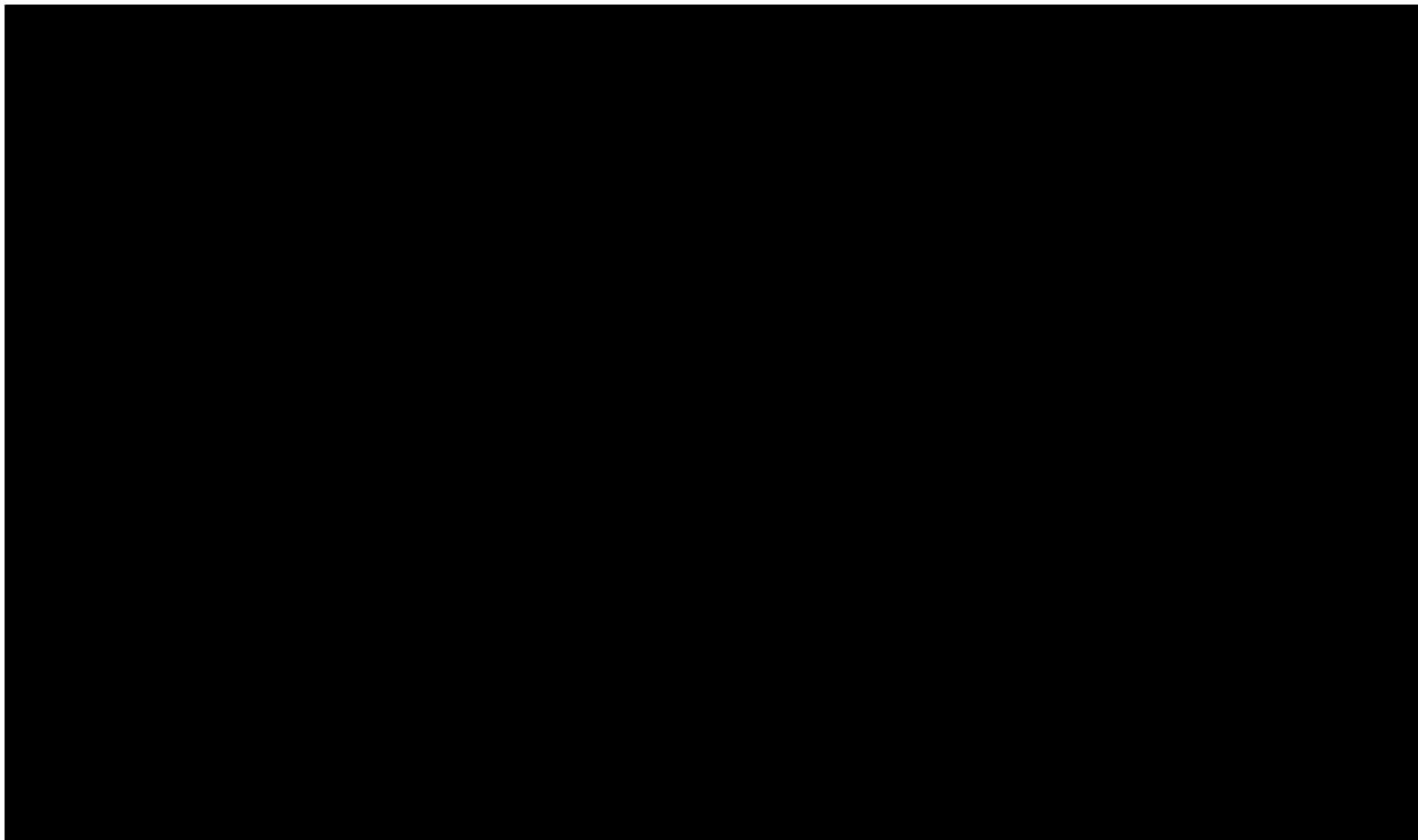
A large black rectangular area covering the entire content of the table, indicating that the data has been redacted.

Tabela 73.
Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs BSC – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

A large black rectangular area covering the entire content of the table, indicating that the data has been redacted.



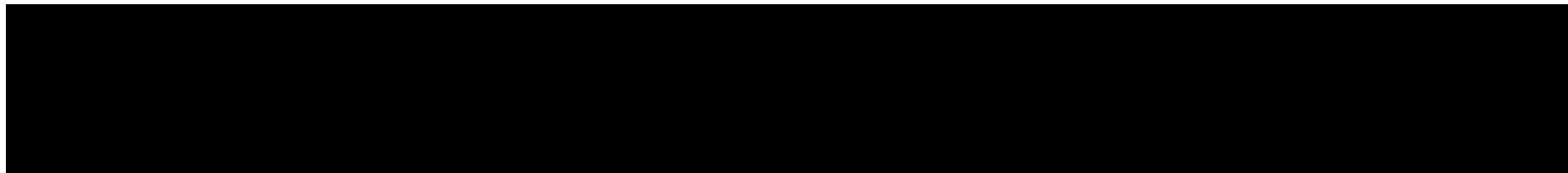
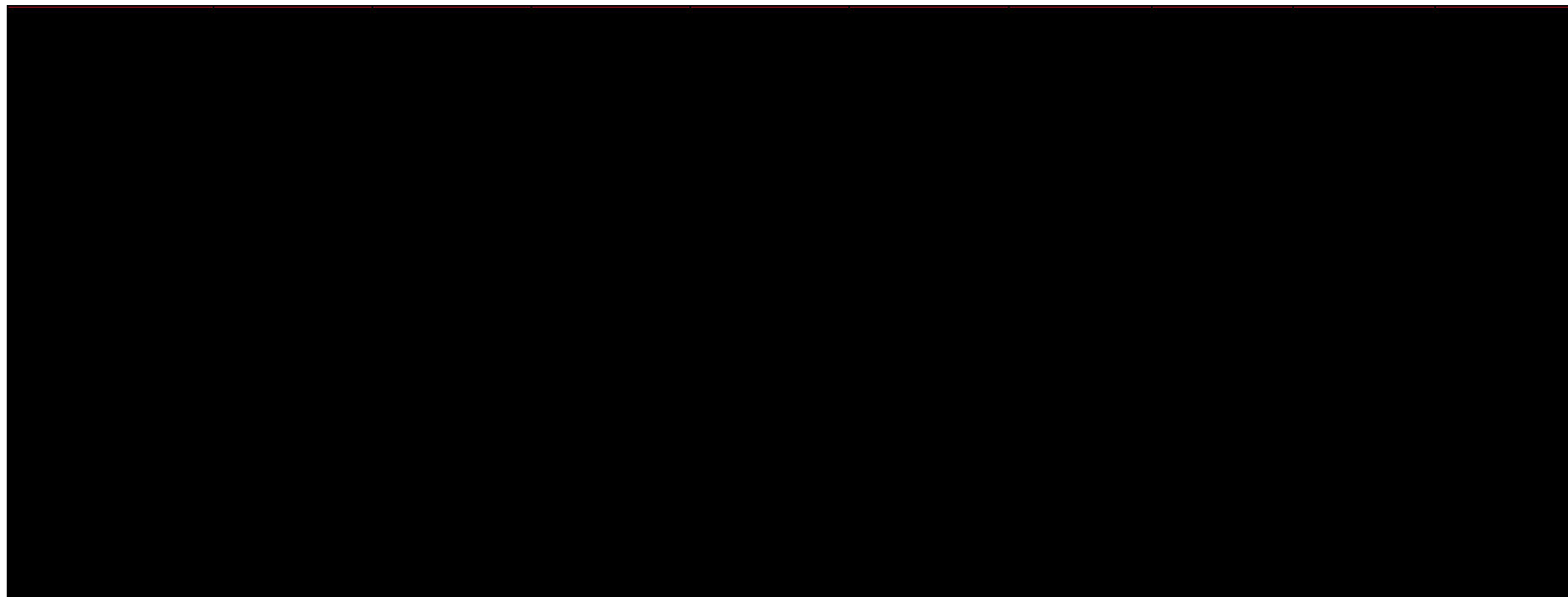


Tabela 74.
Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs BSC – wersja z RSS w perspektywie wspólnej



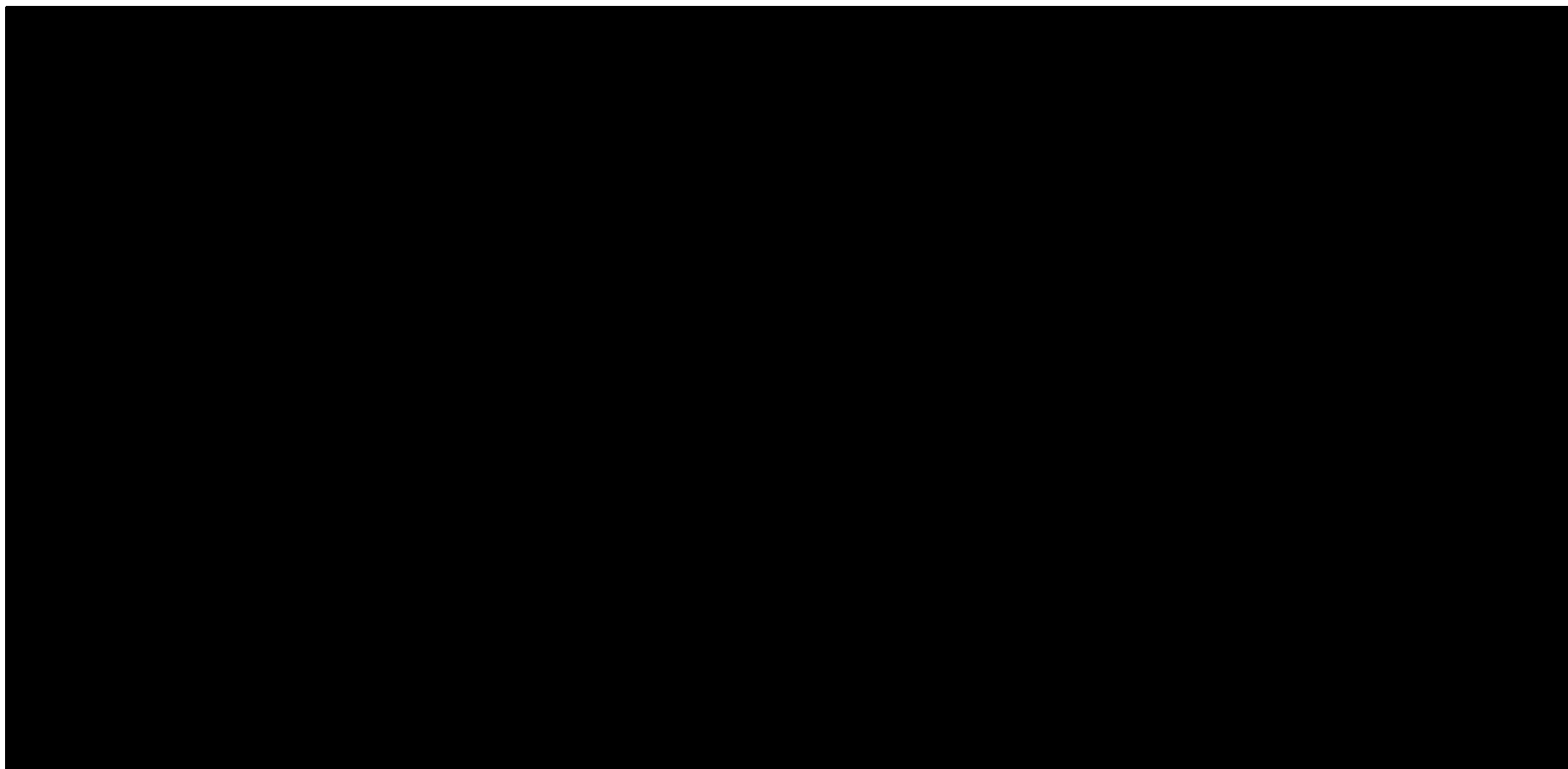
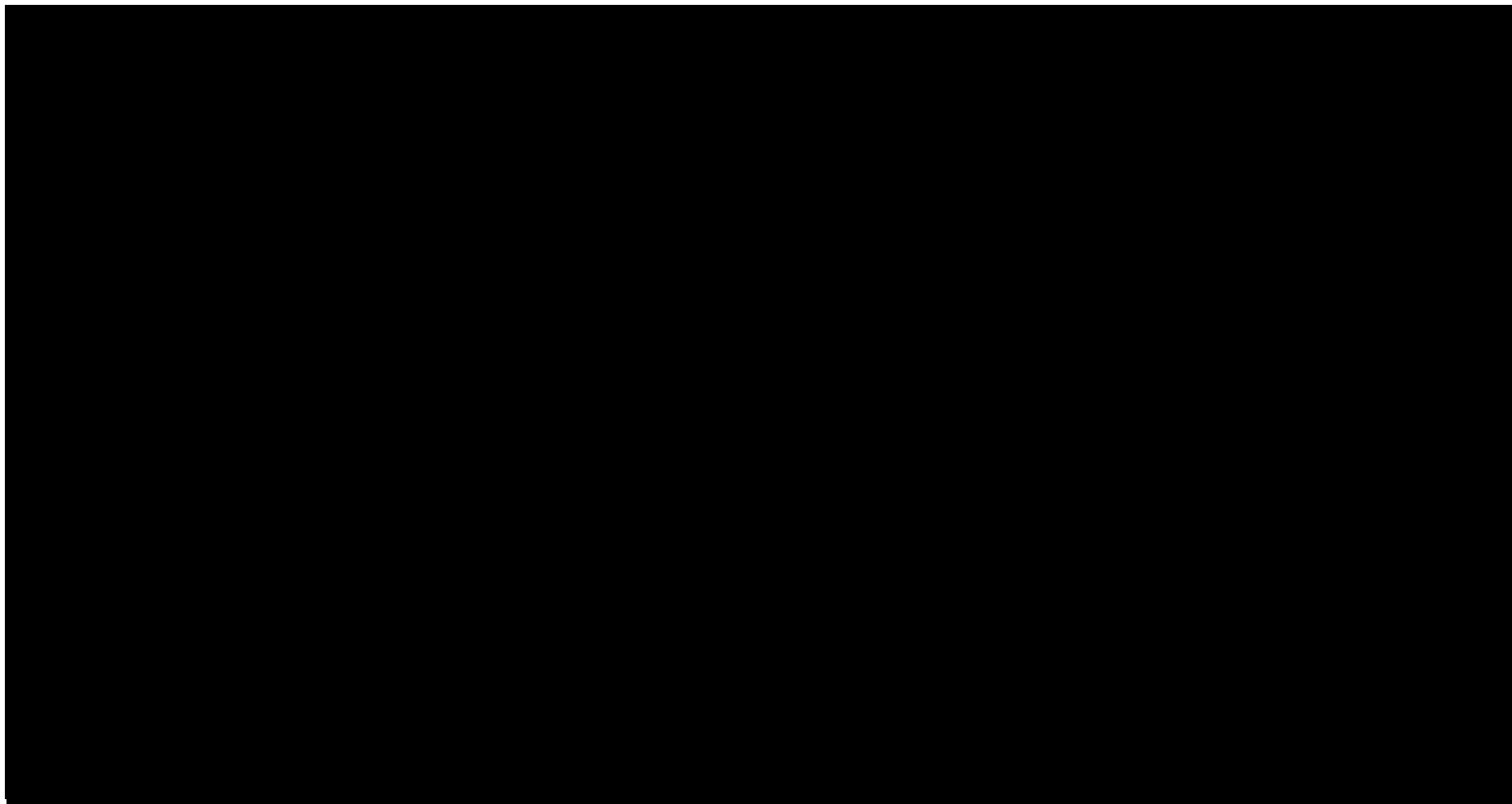
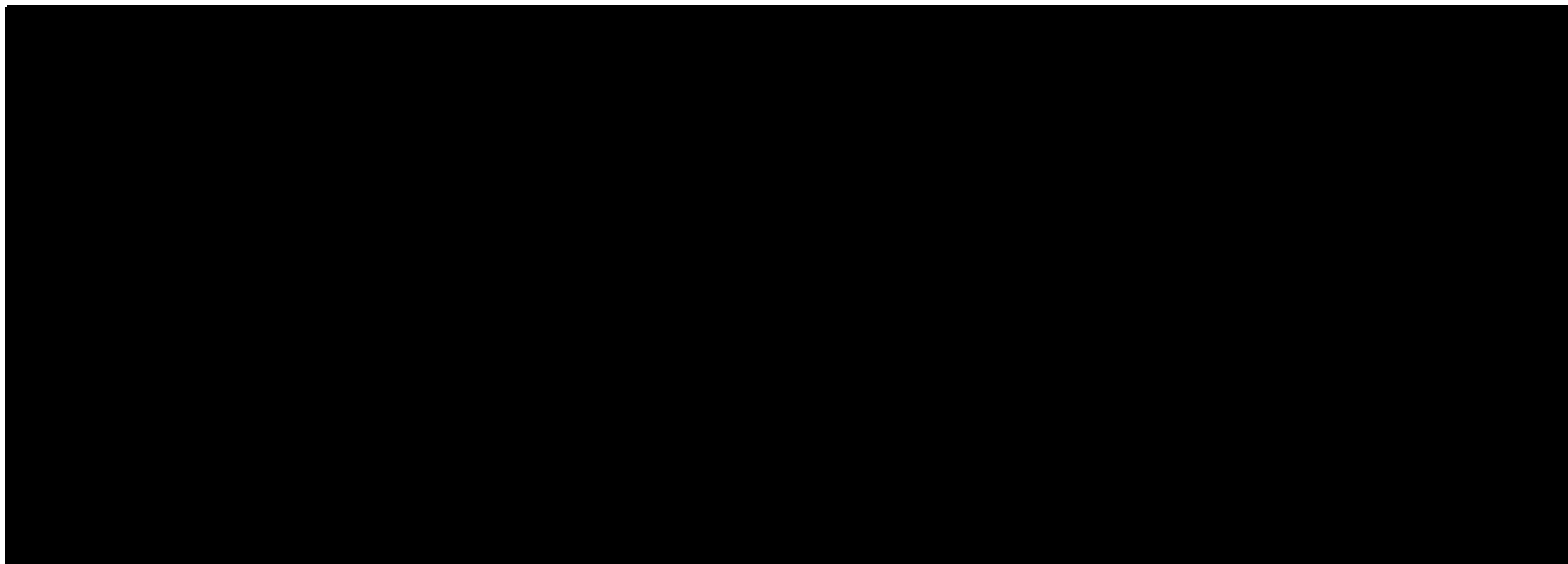


Tabela 75.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs BSC – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej





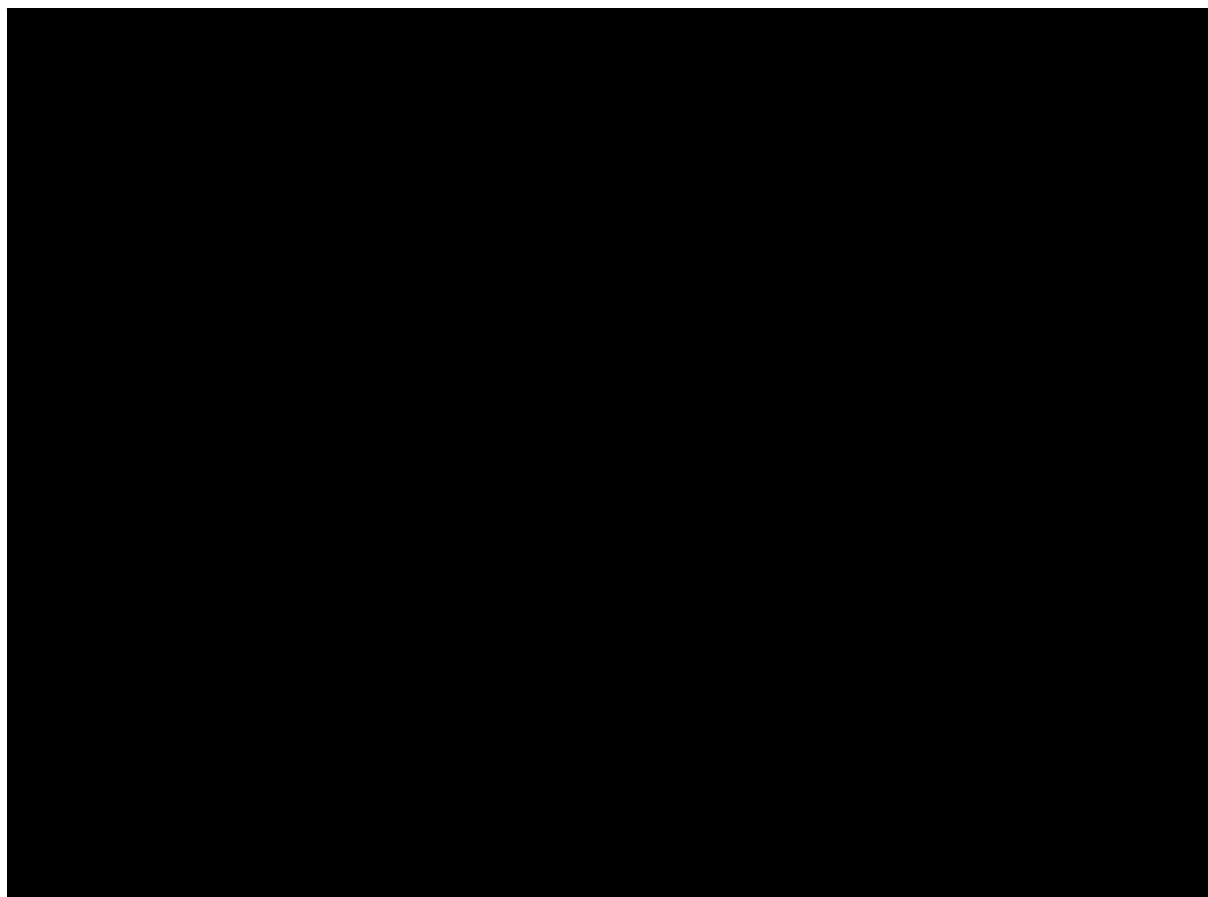
Podsumowanie dotyczące scenariuszy z największym wpływem na wartość współczynnika kosztów-użyteczności przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

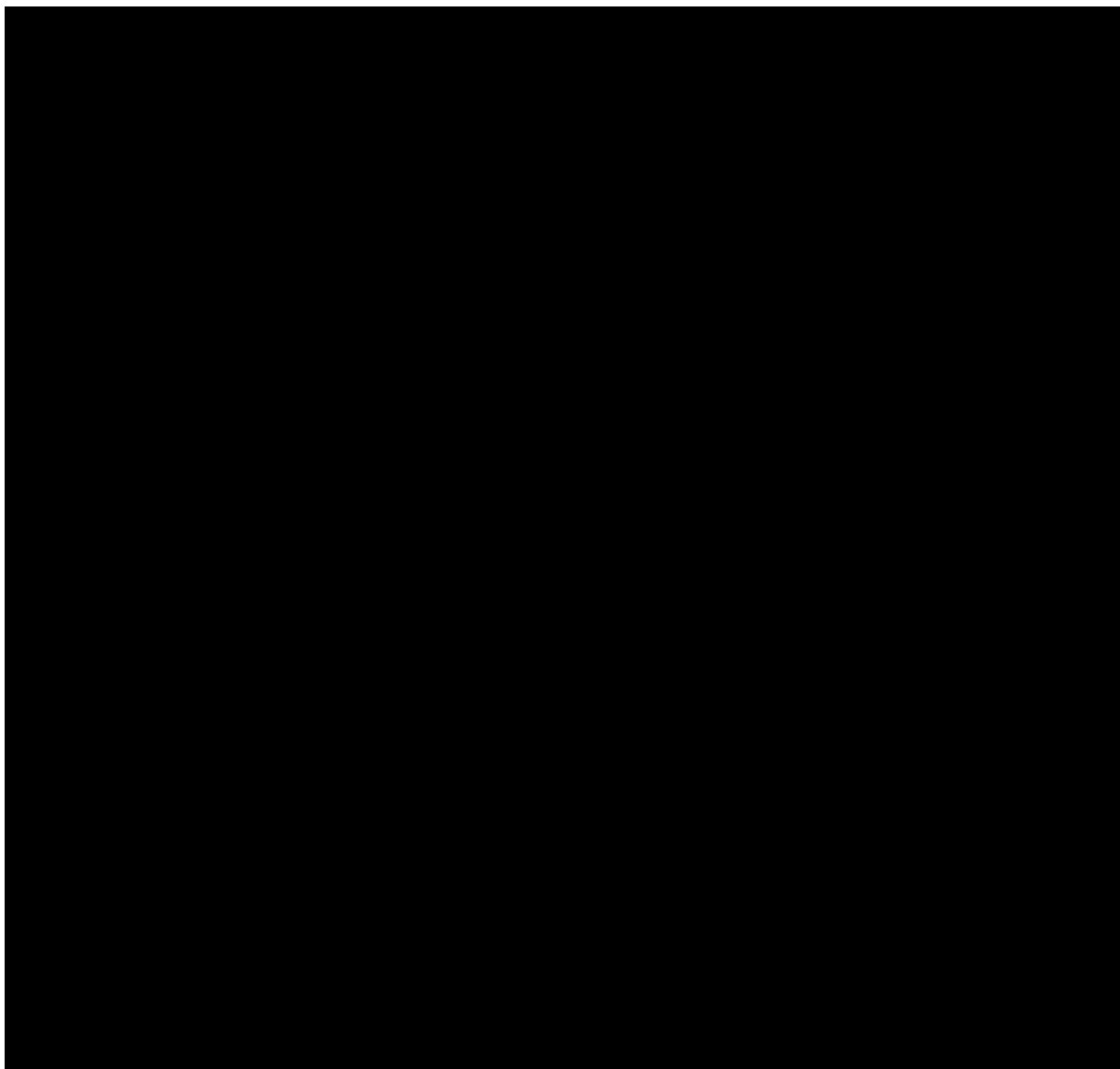
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

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.

Tabela 76.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości





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

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazał [REDACTED] w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatorów przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 77.

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

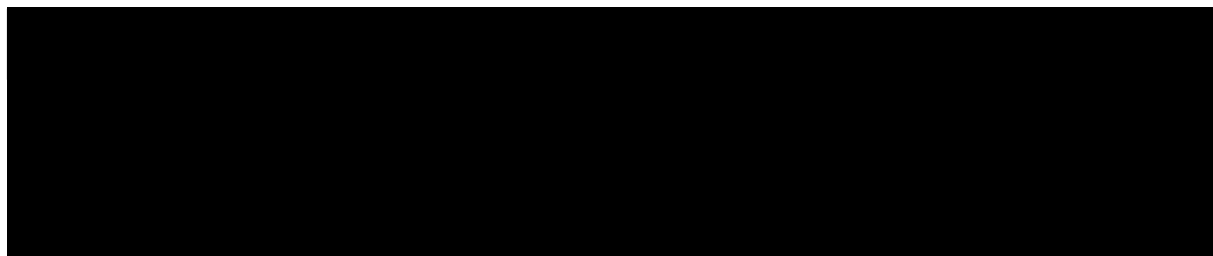


Tabela 78.

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

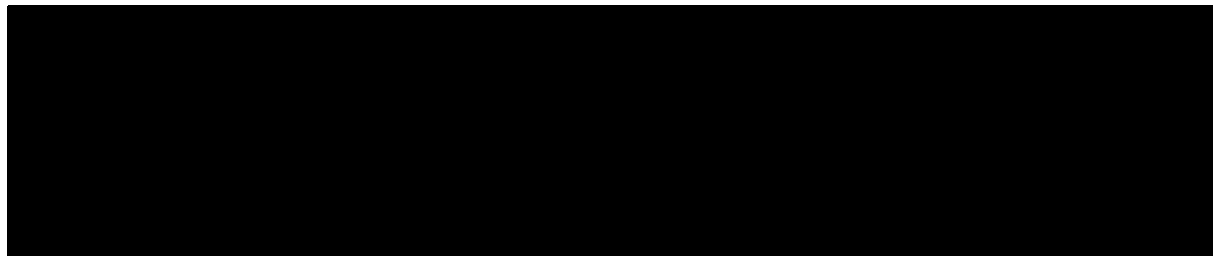


Tabela 79.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – KAB vs ABI (wariant z RSS)

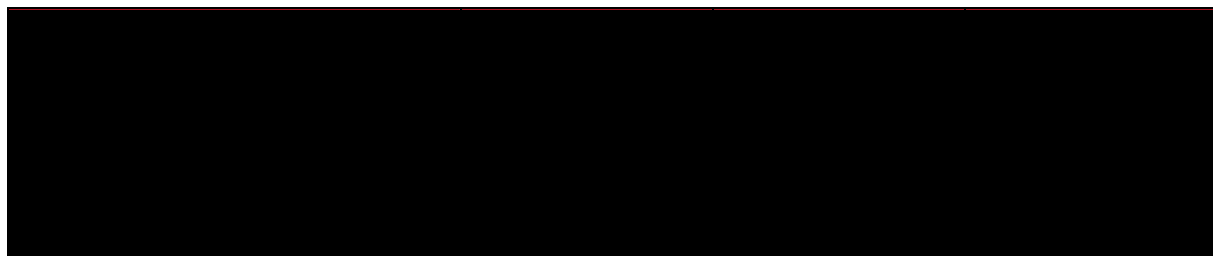


Tabela 80.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – KAB vs ABI (wariant bez RSS)

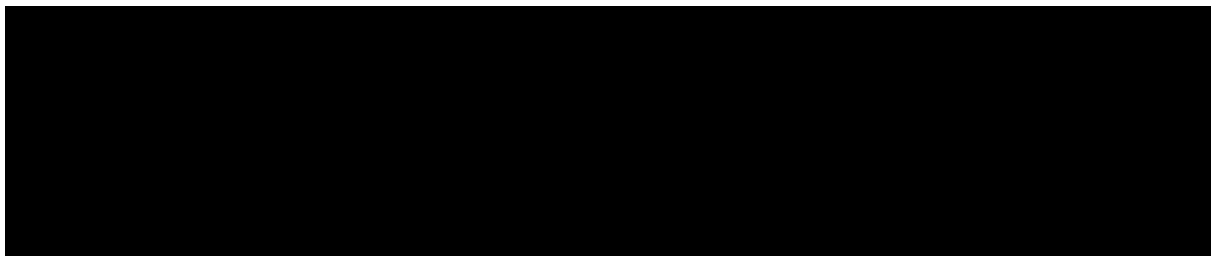


Tabela 81.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – KAB vs BSC (wariant z RSS)

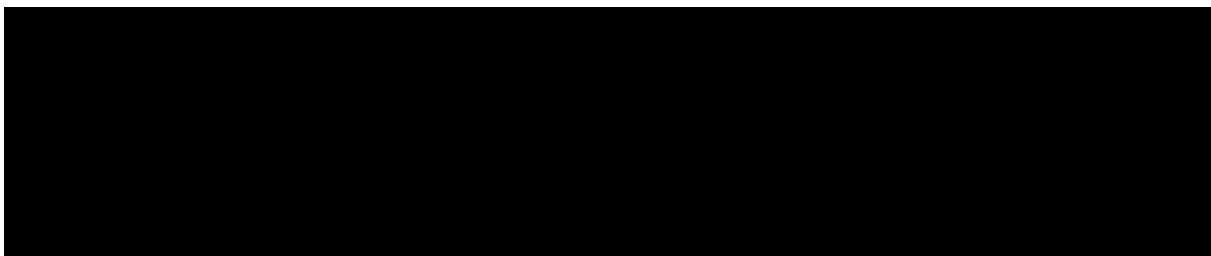
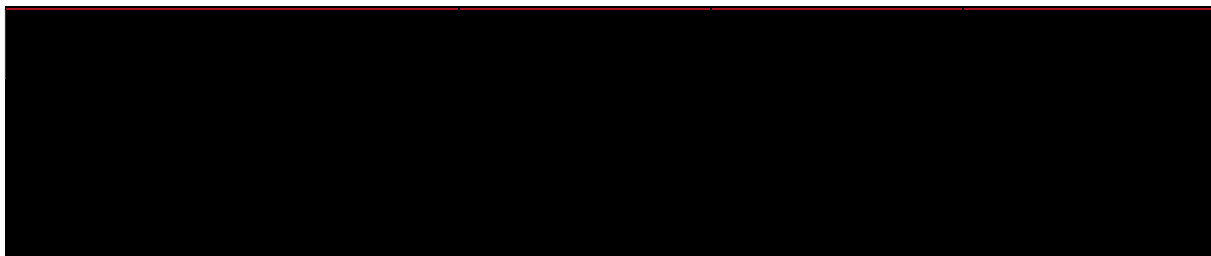


Tabela 82.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – KAB vs BSC (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.

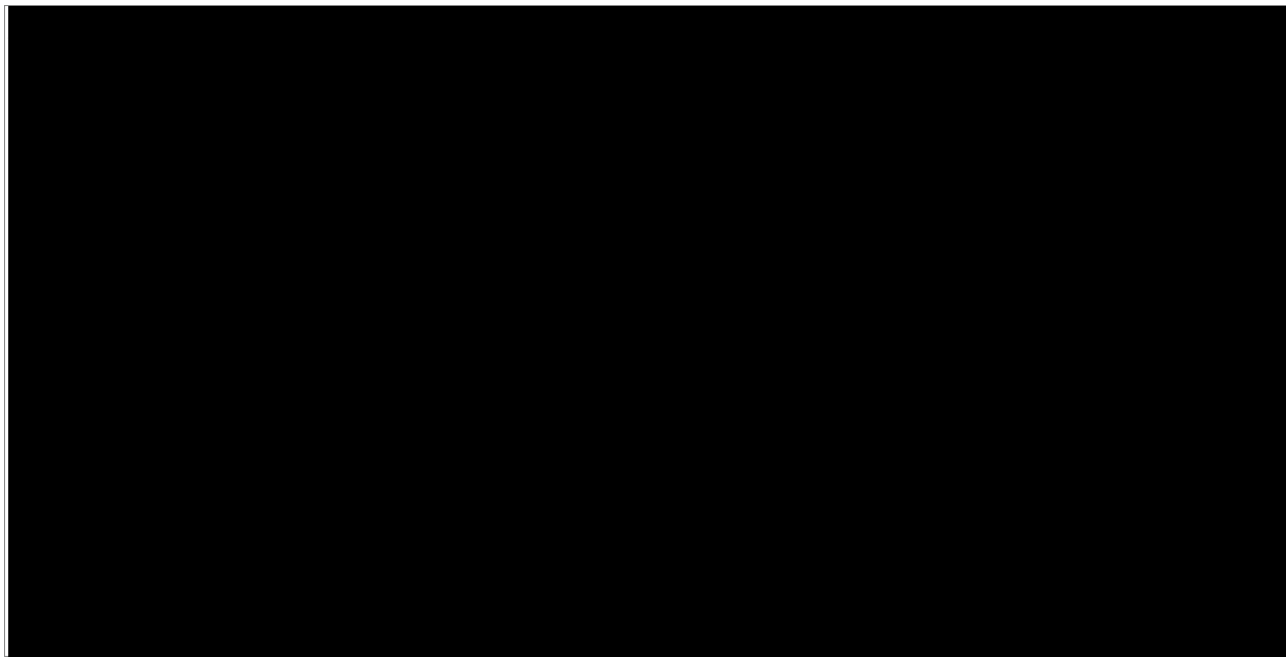
Na poniższych wykresach przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresach zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Na poniższych wykresach widać,

że terapia kabazytakselem [REDACTED]

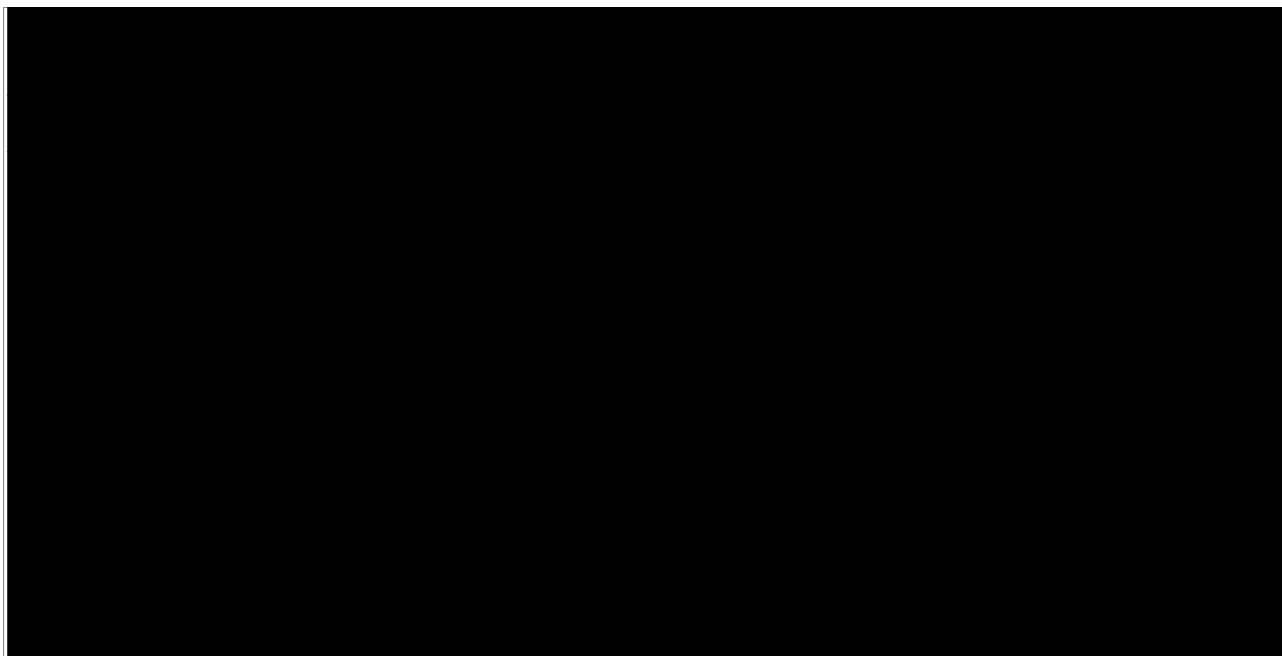
[REDACTED]

Rysunek 13.

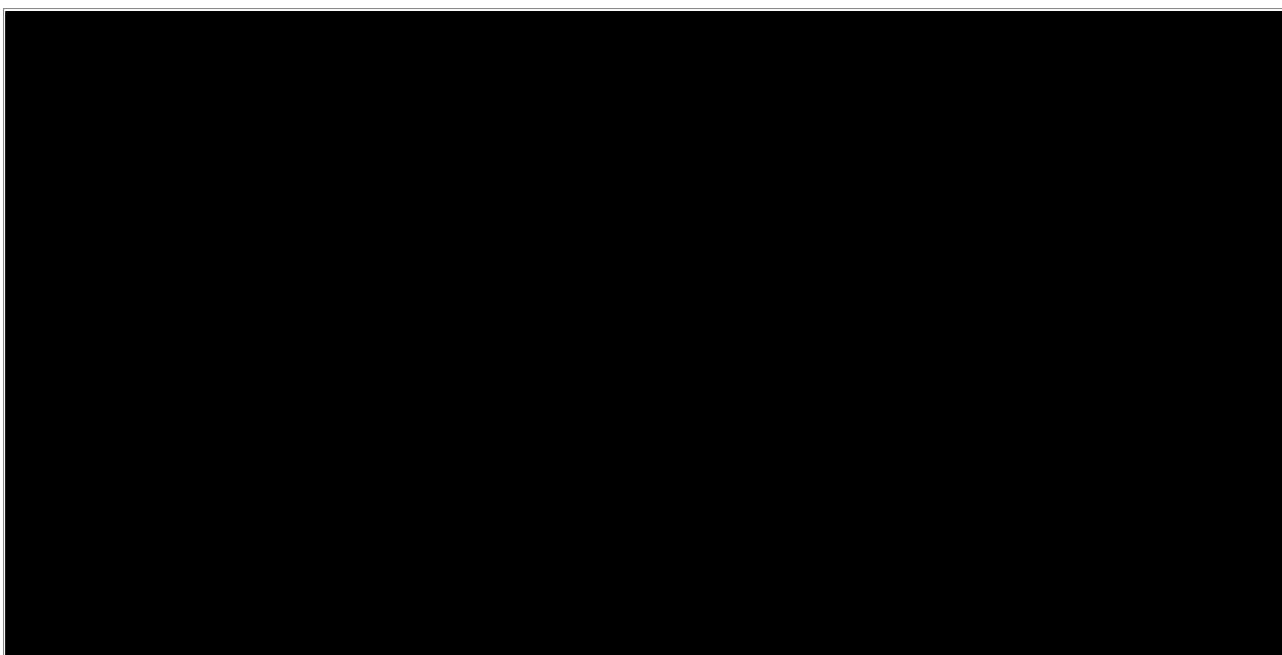
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – KAB vs ENZ (wariant z RSS)



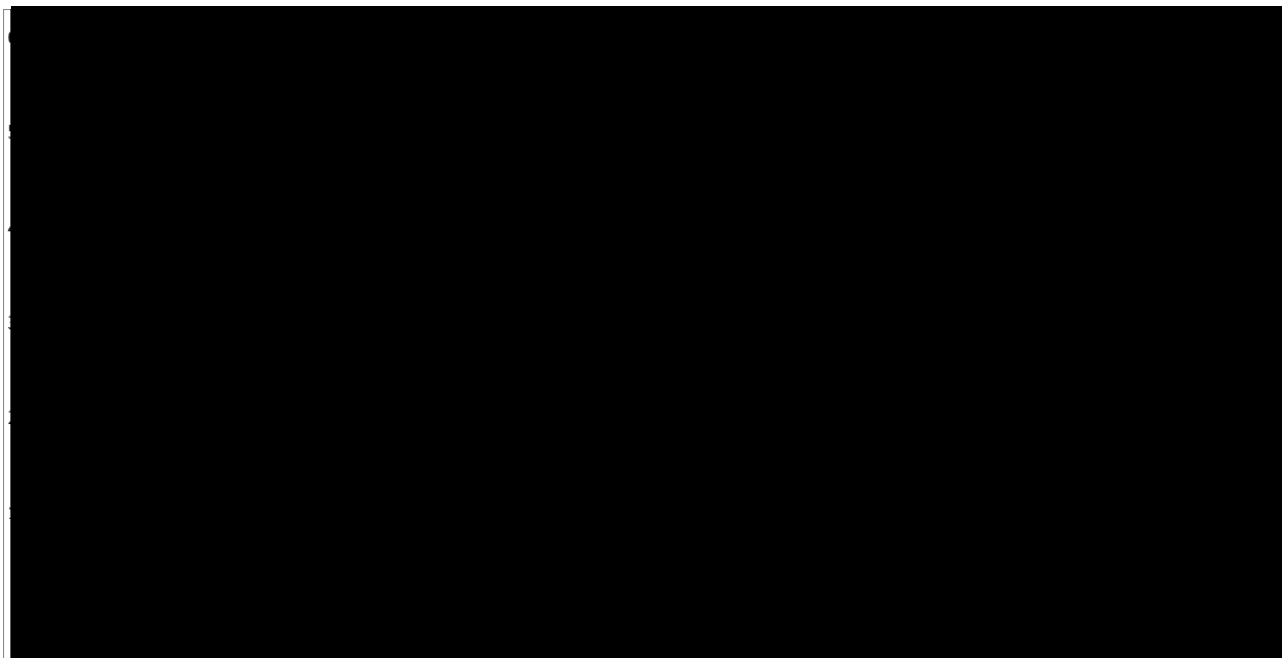
Rysunek 14.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – KAB vs ENZ (wariant bez RSS)



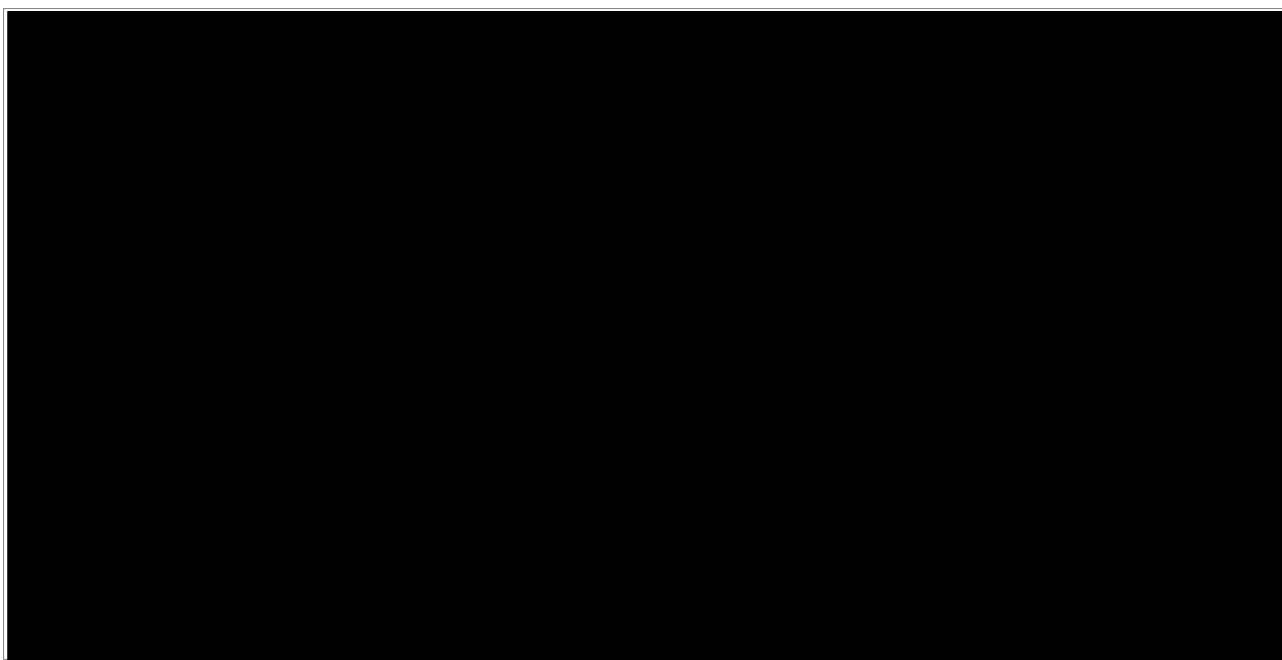
Rysunek 15.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – KAB vs ABI (wariant z RSS)



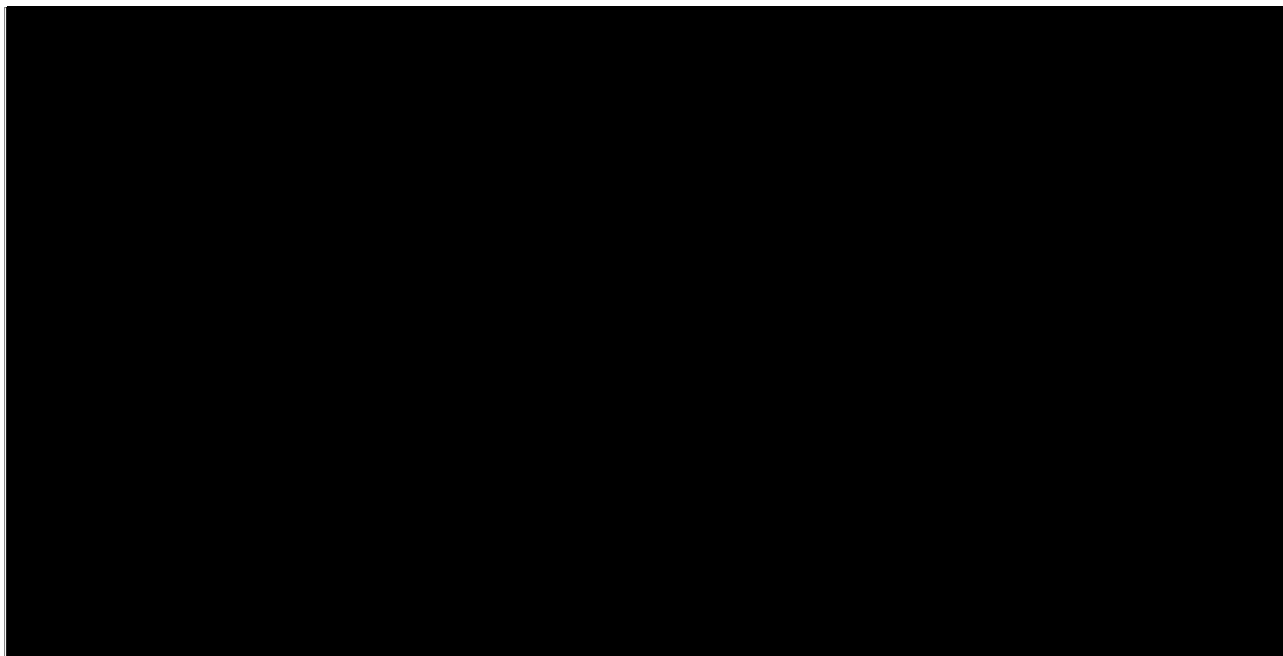
Rysunek 16.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – KAB vs ABI (wariant bez RSS)



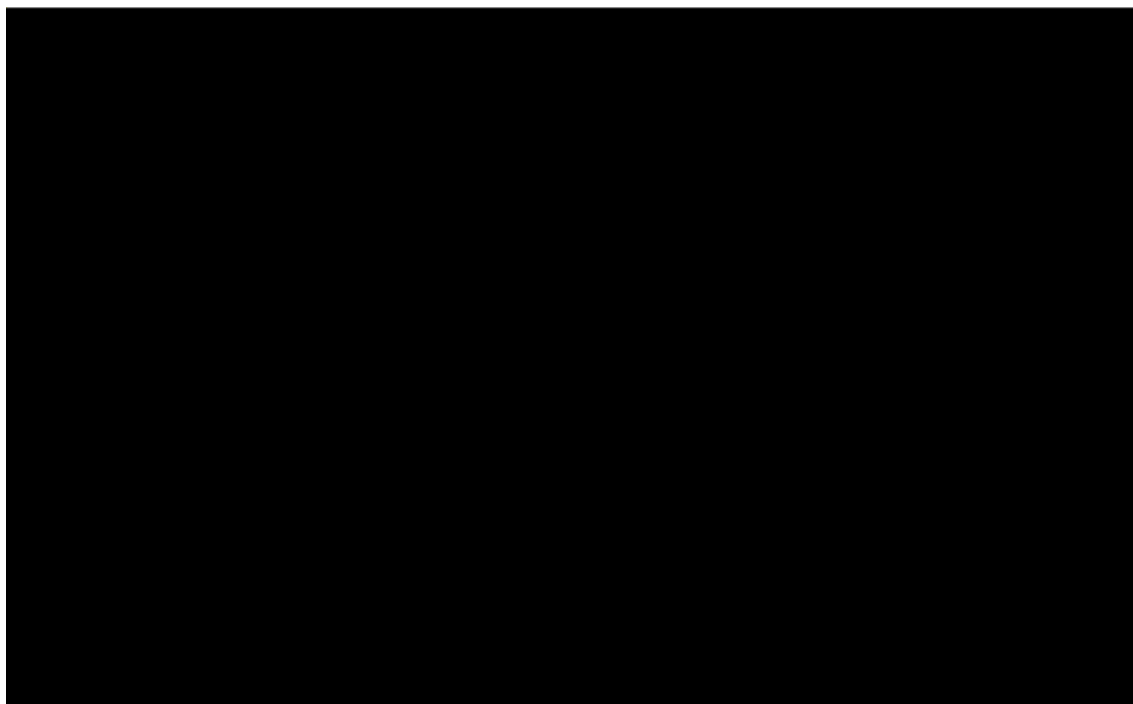
Rysunek 17.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – KAB vs BSC (wariant z RSS)



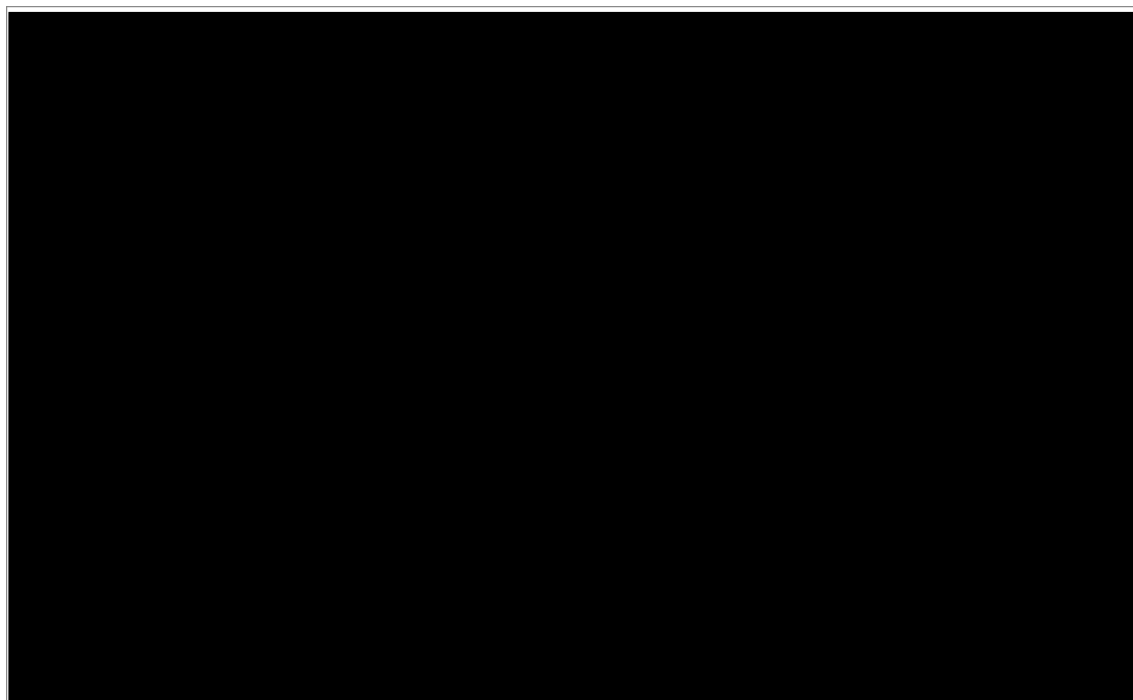
Rysunek 18.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – KAB vs BSC (wariant bez RSS)



Rysunek 19.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem enzalutamidu – wariant z RSS

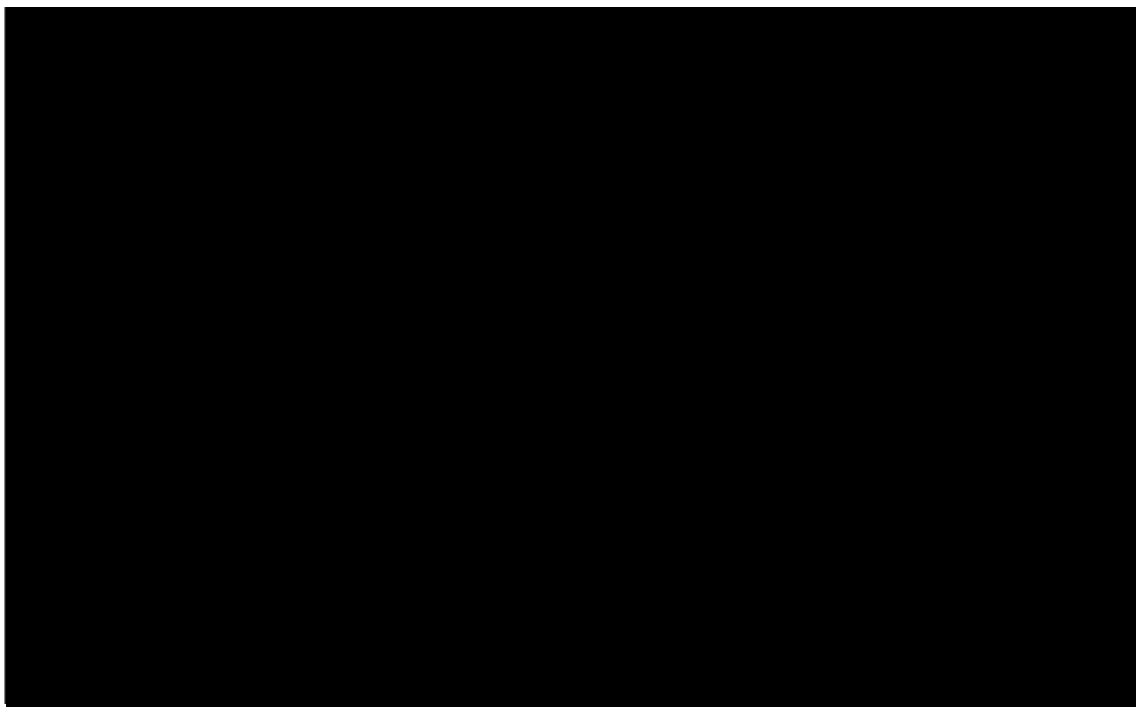


Rysunek 20.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem enzalutamidu – wariant bez RSS



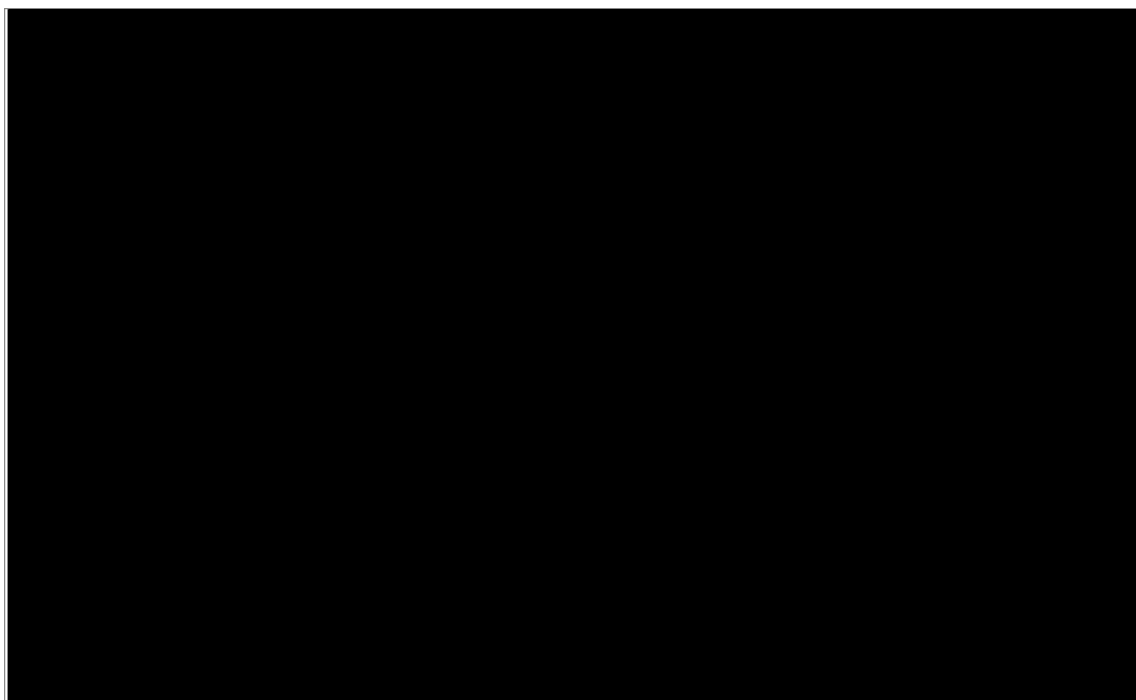
Rysunek 21.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem octanu abirateronu – wariant z RSS



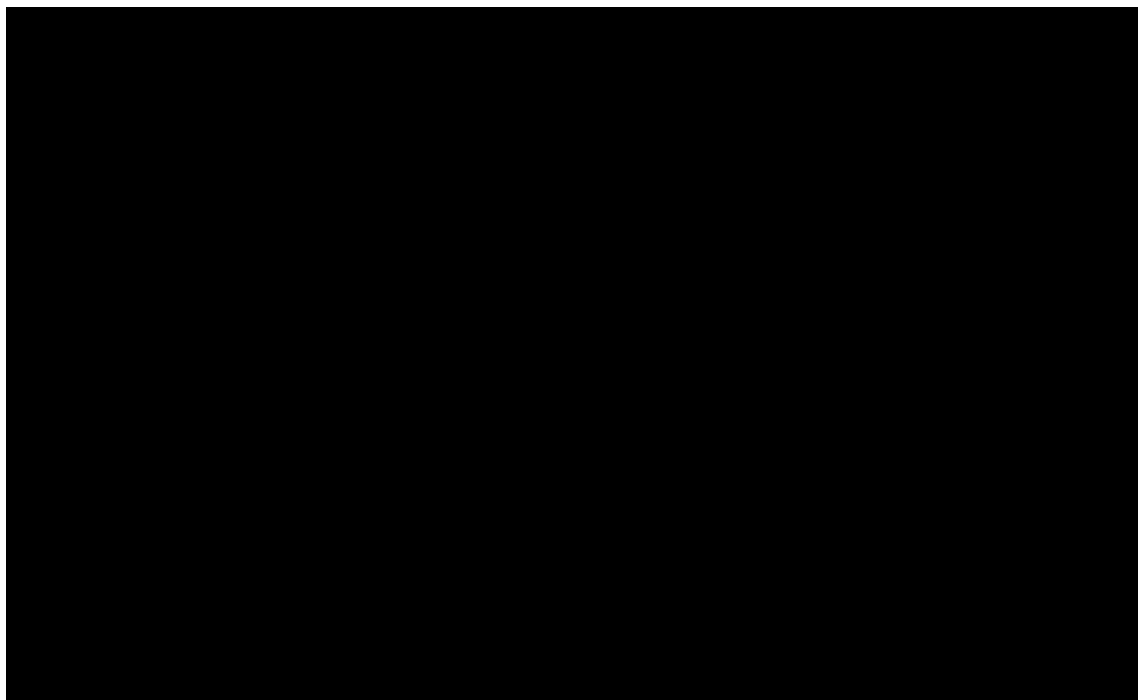
Rysunek 22.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem octanu abirateronu – wariant bez RSS



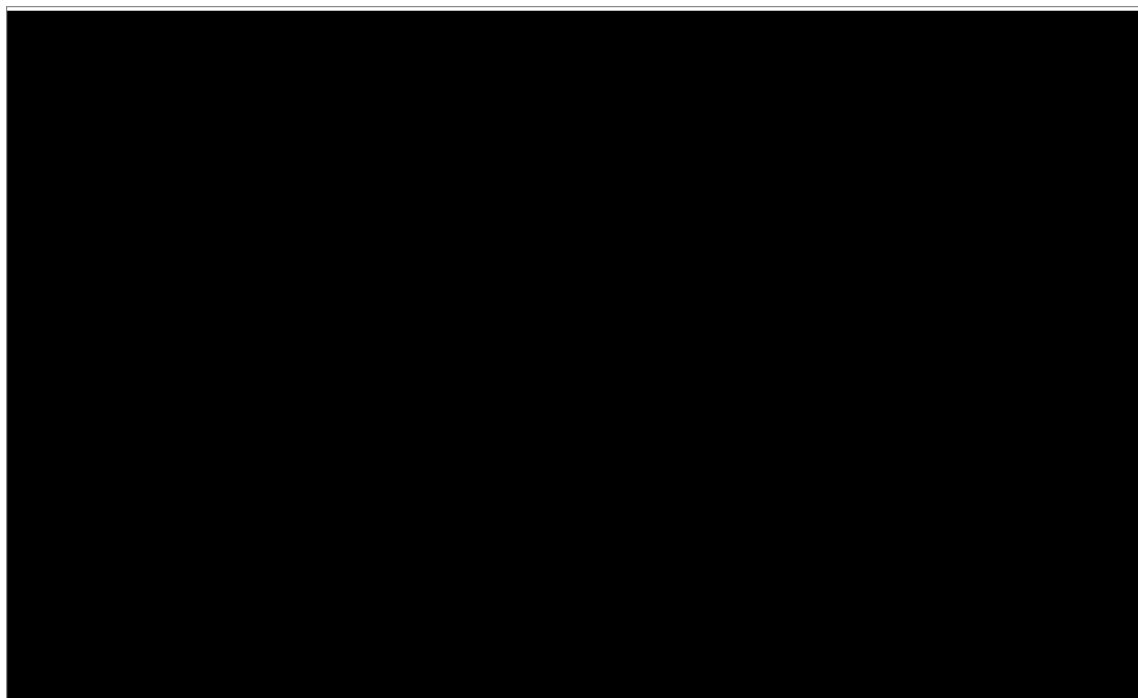
Rysunek 23.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem najlepszego leczenia wspomagającego – wariant z RSS



Rysunek 24.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem najlepszego leczenia wspomagającego – wariant bez RSS



13. Walidacja modelu

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

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

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości 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 83.
Wyniki walidacji wewnętrznej – KAB vs ENZ

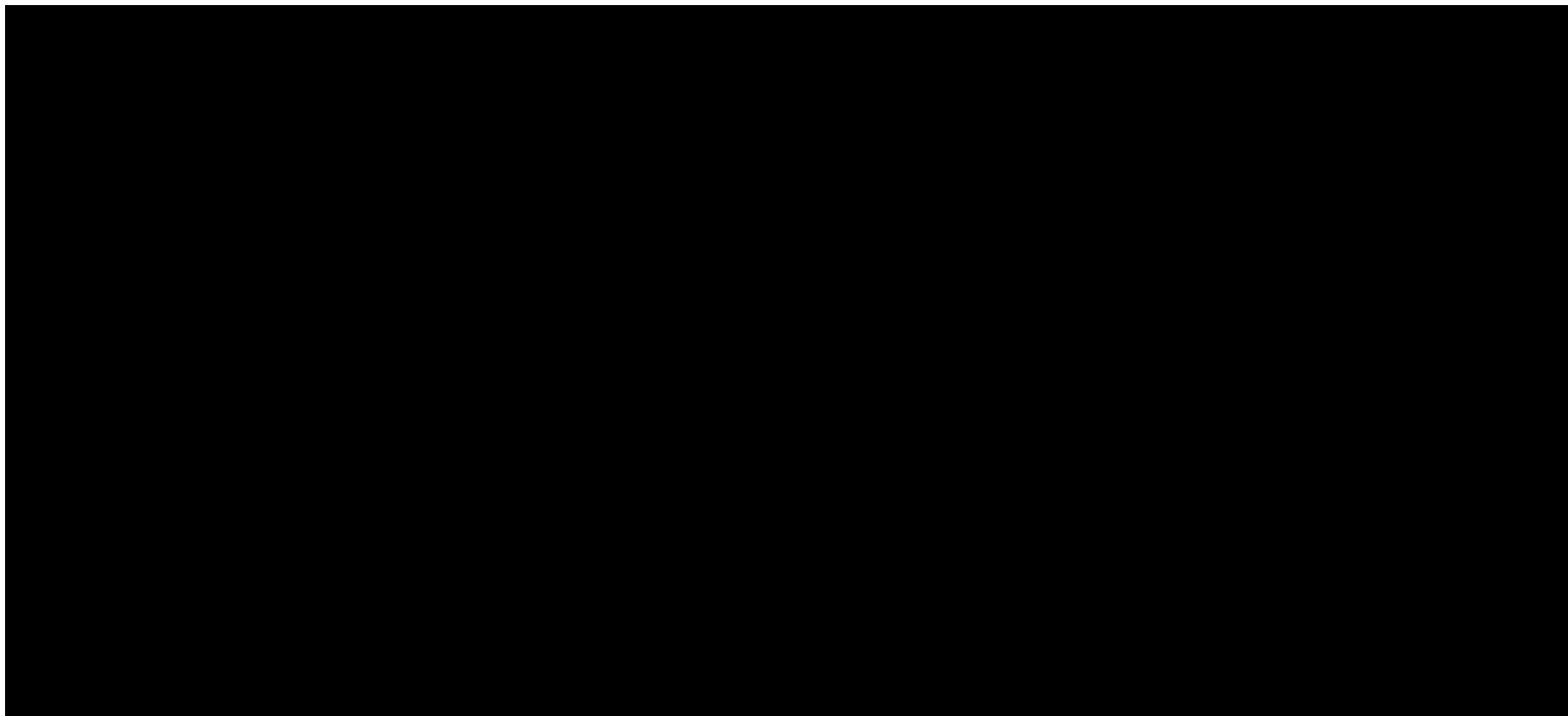


Tabela 84.
Wyniki walidacji wewnętrznej – KAB vs ABI

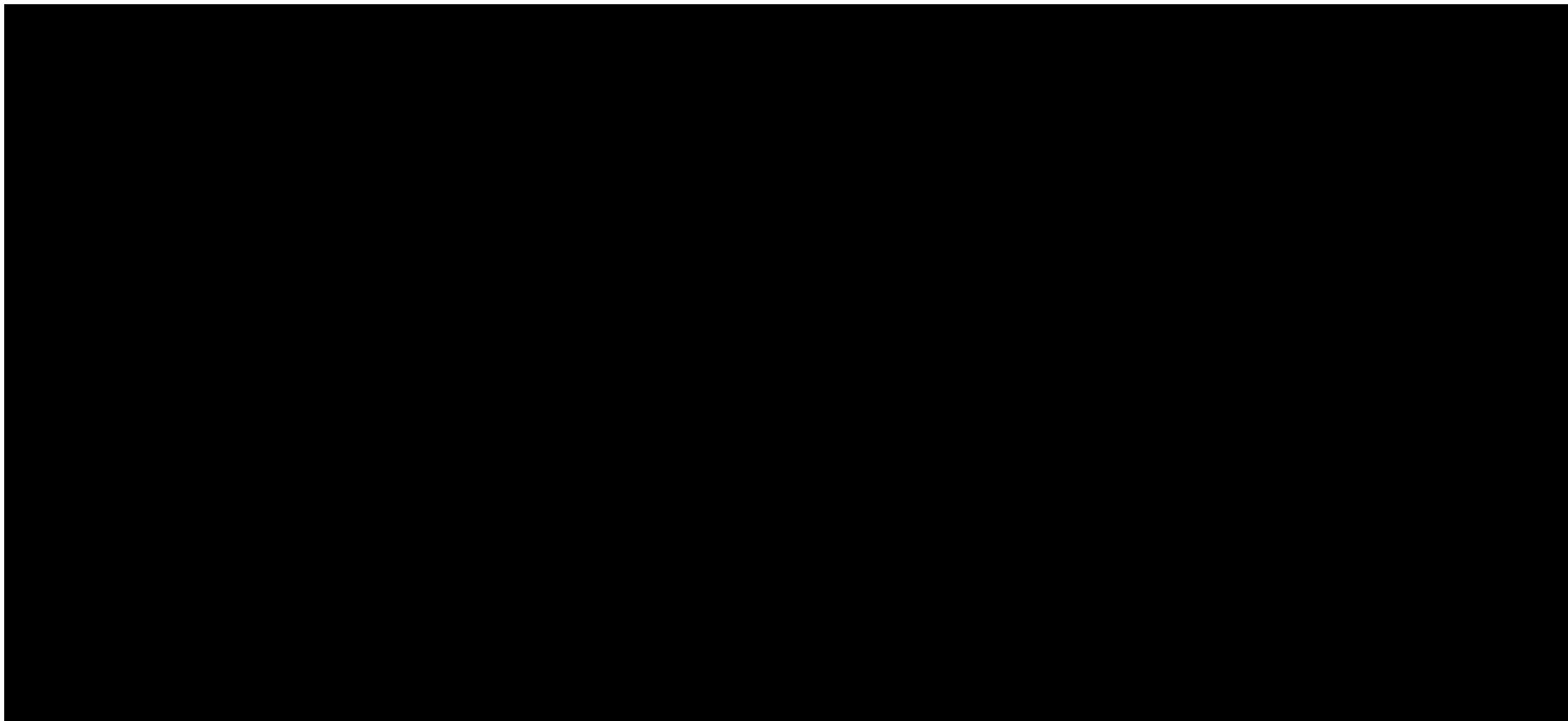
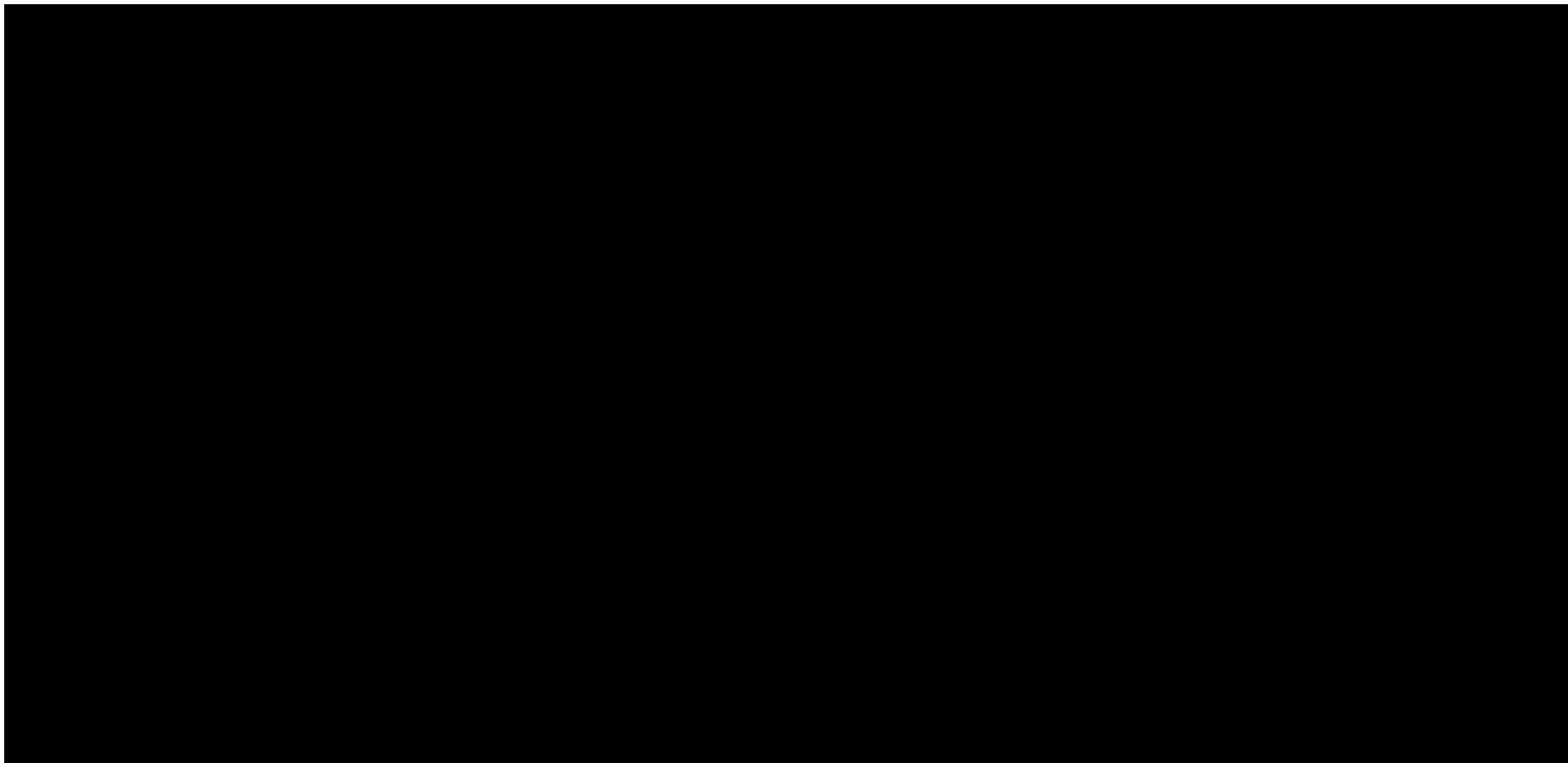


Tabela 85.
Wyniki walidacji wewnętrznej – KAB vs BSC



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 KAB (ścieżka leczenia KAB→ENZ→BSC):

- ⊕ odsetek chorych w stanie PFS stosujących kabazytaksel + odsetek chorych w stanie PFS stosujących enzalutamid + odsetek chorych w stanie PD stosujących najlepsze leczenie wspomagające + skumulowany odsetek zgonów = 1;

W przypadku chorych w ramieniu KAB (ścieżka leczenia KAB→ABI→BSC):

- ⊕ odsetek chorych w stanie PFS stosujących kabazytaksel + odsetek chorych w stanie PFS stosujących octan abirateronu + odsetek chorych w stanie PD stosujących najlepsze leczenie wspomagające + skumulowany odsetek zgonów = 1;

W przypadku chorych w ramieniu KAB (ścieżka leczenia KAB→BSC):

- ⊕ odsetek chorych w stanie PFS stosujących kabazytaksel + odsetek chorych w stanie PD stosujących najlepsze leczenie wspomagające + skumulowany odsetek zgonów = 1;

W przypadku chorych w ramieniu ENZ:

- ⊕ odsetek chorych w stanie PFS stosujących enzalutamid + odsetek chorych w stanie PD stosujących najlepsze leczenie wspomagające + skumulowany odsetek zgonów = 1;

W przypadku chorych w ramieniu ABI:

- ⊕ odsetek chorych w stanie PFS stosujących octan abirateronu + odsetek chorych w stanie PD stosujących najlepsze leczenie wspomagające + skumulowany odsetek zgonów = 1;
-

W przypadku chorych w ramieniu BSC:

- ⊗ odsetek chorych w stanie PFS stosujących najlepsze leczenie wspomagające + odsetek chorych w stanie PD stosujących najlepsze leczenie wspomagające + skumulowany odsetek zgonów = 1.

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

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 7 analiz ekonomicznych [Zhong 2013, Wilson 2013, Sæterdal 2016, Peters 2017, Barqawi 2019, Zhang 2021 oraz NICE TA391], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

W zakresie przyjętej metodyki zaobserwowano liczne podobieństwa w stosunku do publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą. Dotyczyły one: zastosowanej techniki analitycznej jaką była analiza kosztów-użyteczności (Zhong 2013, Wilson 2013, Sæterdal 2016, Peters 2017, Barqawi 2019, Zhang 2021 oraz NICE TA391), danych wykorzystanych do modelowania skuteczności i bezpieczeństwa (Zhong 2013, Wilson 2013, Peters 2017, Barqawi 2019 oraz NICE TA391), wykorzystania modelu Markowa (Sæterdal 2016, Peters 2017, Barqawi 2019, Zhang 2021 oraz NICE TA391), stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (Sæterdal 2016, Barqawi 2019, Zhang 2021 oraz NICE TA391), dożywotniego horyzontu czasowego (Sæterdal 2016, Peters 2017, Barqawi 2019, Zhang 2021 oraz NICE TA391), wysokości stopy dyskonta dla wyników zdrowotnych (NICE TA391) oraz

Rozbieżności w niniejszej analizie względem publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą obejmowały: wysokość stopy dyskonta dla kosztów (Sæterdal 2016, Peters 2017, Barqawi 2019, Zhang 2021 oraz NICE TA391), wysokość stopy dyskonta dla wyników zdrowotnych (Sæterdal 2016, Peters 2017, Barqawi 2019, Zhang 2021),

długość

cyklu w modelu (*Barqawi 2019, Zhang 2021* oraz *NICE TA391*), wykorzystanie jako modelu drzewa decyzyjnego (*Zhong 2013, Wilson 2013*) oraz stany zdrowia uwzględnione w modelu (*Peters 2017*).

Odnalezione analizy ekonomiczne potwierdzają zasadność modelowania kosztów i wyników zdrowotnych w dożywotnym horyzoncie czasowym. Ponadto walidują one konstrukcję modelu ekonomicznego w oparciu o zdefiniowane stany zdrowia oraz wykorzystanie określonych badań klinicznych (w tym punktów końcowych do modelowania).

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Jakość życia jest istotnym klinicznie punktem końcowym w zaawansowanym nowotworze, jakim jest oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami. Wyniki badań obserwacyjnych, w których oceniano jakość życia chorych, świadczą o korzystnym wpływie kabazytakselu w zakresie co najmniej utrzymania początkowej jakości życia. W badaniu *CAPRISTANA* (*Carles 2019*), wynik całkowity wg FACT-P u ok. 32% chorych uległ poprawie, natomiast u 40% chorych był stabilny. W raporcie dla produktu leczniczego Jevtana® omówiono wyniki z obserwacyjnego badania *FUJI* (*Rouyer 2019*), w którym poprawę lub stabilizację jakości życia zaobserwowano u 70% chorych. Podobnie w innych badaniach obserwacyjnych. Stwierdzono, że badania obserwacyjne wskazują również na korzystny wpływ kabazytakselu na kontrolę bólu u chorych (w zakresie tego punktu końcowego wyniki badania *TROPIC* były niejednoznaczne) [*AWA Jevtana®*].

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, powierzchnia ciała) dla chorych na podstawie publikacji *de Bono 2010* oraz raportu *NICE TA391* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Na podstawie odnalezionych dowodów klinicznych stwierdzono, że kabazytaksel wykazuje porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo do enzalutamidu i octanu abirateronu [*Analiza kliniczna*]. W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto taką samą wartość jakości życia chorych leczonych kabazytakselem, enzalutamidem oraz octanem abirateronu.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną technologię z enzalutamidem i octanem abirateronu oraz brak stwierdzenia w ramach 3 przeglądów systematycznych *Fryzek 2018*, *Tassinari 2018* i *Chen 2022* (porównanie pośrednie) istotności statystycznej różnicy między octanem abirateronu vs kabazytakselem, a także między enzalutamidem vs kabazytakselem w odniesieniu do czasu przeżycia chorych

Na podstawie opisu proponowanego programu lekowego określono, iż zestaw badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia w przypadku chorych leczonych kabazytakselem nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia w *Programie lekowym leczenia raka gruczołu krokowego* u chorych stosujących enzalutamid lub octan abirateronu. W związku z powyższym przyjęto, iż monitorowanie leczenia chorych stosujących kabazytaksel, enzalutamid lub octan abirateronu rozliczane będzie w ramach świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego*, którego koszt wynosi 2 758,08 PLN zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe*.

Do kategorii kosztowych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy zaliczono: koszty leków, koszty związane z przepisaniem i podaniem leków, koszty leczenia wspomagającego, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym, koszty opieki paliatywnej i terminalnej.

Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z enzalutamidem oraz octanem abirateronu na wynikach porównania pośredniego oraz badań obserwacyjnych. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie tych technologii medycznych nie było możliwe (*Analiza kliniczna*).

Przyjęto długość jednego cyklu wynoszącą 1 miesiąc, tj. 30,44 dni.

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.

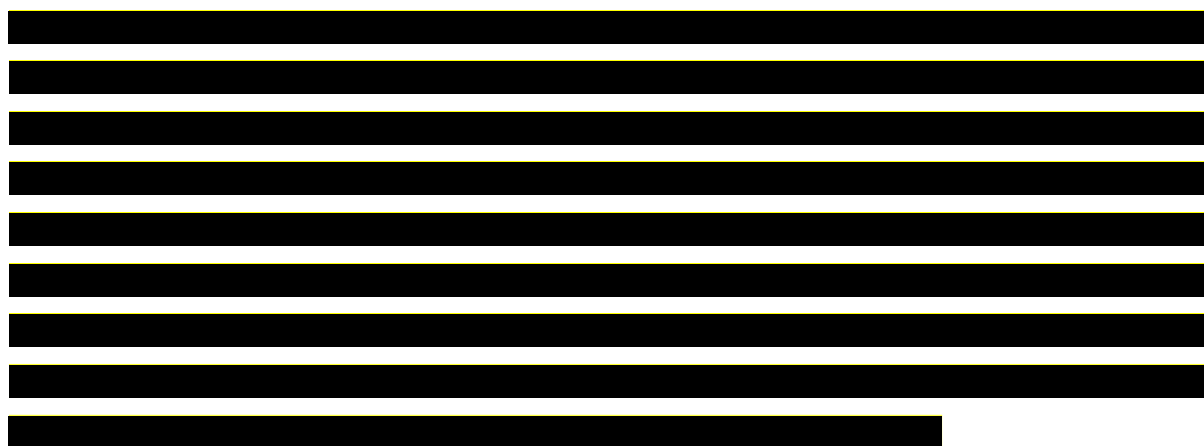
Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania kabazytakselu względem enzalutamidu, octanu abirateronu oraz najlepszego leczenia wspomagającego w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa wykonany *de novo*. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych, danych refundacyjnych NFZ, Komunikatu DGL, Bazy leków – medycyny praktycznej* 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 kabazytakselu u chorych przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem

chemioterapii zawierającym docetaksel. 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 siedem publikacji: *Zhong 2013*, *Wilson 2013*, *Sæterdal 2016*, *Peters 2017*, *Barqawi 2019*, *Zhang 2021* oraz *NICE TA391*.

W publikacji *Zhong 2013* przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności dotyczącej stosowania kabazytakselu, octanu abirateronu, mitoksantronu oraz prednizonu. Skonstruowano model drzewa decyzyjnego. Analizowana populacja obejmowała chorych z mCRPC, u których nie powiodła się terapia docetakselem. Dane wejściowe do modelu oparto na dwóch opublikowanych międzynarodowych randomizowanych badaniach klinicznych fazy III:

- *TROPIC* (kabazytaksel + prednizon vs mitoksantron + prednizon);
- *COU-AA-301* (octan abirateronu + prednizon vs prednizon).

Kryteria włączenia były zbliżone w obu badaniach: mężczyźni z mCRPC, wynik ECOG ≤ 2 oraz progresja choroby pomimo wcześniejszego leczenia docetakselem. Analizę wykonano z perspektywy społecznej w USA w horyzoncie czasowym wynoszącym 18 miesięcy. Ze względu na krótki horyzont czasowy nie stosowano dyskontowania.

Z publikacji *Zhong 2013* wynika, że leczenie kabazytakselem w porównaniu z octanem abirateronu oraz mitoksantronem nie jest opłacalne pod względem kosztowym.

Publikacja *Wilson 2013* dotyczy analizy kosztów-użyteczności stosowania kabazytakselu, enzalutamidu i octanu abirateronu. Modelowano trzy opcje leczenia chorych z opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami (mCRPC), wynikiem ECOG ≤ 2 , po niepowodzeniu terapii docetakselem. W tym celu wykonano model drzewa decyzyjnego z perspektywy społecznej. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu, wskaźniki przeżycia oraz użyteczności pochodziły między innymi z badań klinicznych fazy III:

- *TROPIC* (kabazytaksel + prednizon vs mitoksantron + prednizon);
- *AFFIRM* (enzalutamid + prednizon vs prednizon);
- *COU-AA-301* (octan abirateronu + prednizon vs prednizon).

Horyzont czasowy analizy wynosił 18 miesięcy, natomiast nie stosowano dyskontowania ze względu na tak krótki horyzont czasowy.

Z analizy wynika, że stosowanie kabazytakselu w porównaniu z enzalutamidem oraz octanem abirateronu nie jest opłacalne kosztowo.

Ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i opłacalności kabazytakselu, enzalutamidu, octanu abirateronu oraz najlepszego leczenia wspomagającego, stosowanych u chorych z mCRPC została przedstawiona w publikacji *Sæterdal 2016*. Najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) był prednizon. Modelowana populacja to chorzy z mCRPC, uprzednio leczeni lub nieleczeni docetaksel. Wykonano dwa odrębne modele Markowa w zależności od historii stosowania docetakselu. Uwzględniono następujące stany zdrowotne: (1) przeżycie bez progresji, (2) progresja choroby i (3) zgon. Dożywotni horyzont czasowy analizy wynosił 5 lat (7 lat w modelu dotyczącym chorych niestosujących wcześniej DOC). Stopa dyskonta kosztów oraz wyników zdrowotnych wyniosła 4%.

W publikacji *Peters 2017* przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności z wykorzystaniem danych dotyczących występowania objawowych zdarzeń związanych z układem kostnym, bezpieczeństwa oraz użyteczności, uzyskanych z badań klinicznych *ALSYMPCA*, *COU-AA-301*, *TROPIC* i *AFFIRM*. Analiza obejmowała chorych z mCRPC leczonych kabazytaksel, enzalutamidem lub octanem abirateronu po nieskuteczności leczenia docetaksel. Na potrzeby analizy opracowano model Markowa, w którym uwzględniono dane kliniczne oraz koszty leczenia mCRPC. W modelu wykorzystano następujące stany zdrowia: (1) choroba bez progresji oraz bez występowania objawowych zdarzeń związanych z układem kostnym, (2) choroba bez progresji z występowaniem objawowych zdarzeń związanych z układem kostnym, (3) progresja bez występowania objawowych zdarzeń związanych z układem kostnym, (4) progresja z występowaniem objawowych zdarzeń związanych z układem kostnym oraz (5) zgon. Analizę wykonano z perspektywy społecznej w Holandii w 5 letnim horyzoncie czasowym (dożywotnim). Całkowite koszty i efekty zdrowotne zostały zdyskontowane odpowiednio o 4% i 1,5%.

Publikacja *Barqawi 2019* dotyczy analizy kosztów-użyteczności stosowania kabazytakselu, enzalutamidu oraz octanu abirateronu w grupie chorych z trzewnym mCRPC po oporności terapii docetaksel. Skonstruowano model Markowa. Dane kliniczne uzyskano z badania: *TROPIC* (kabazytaksel + prednizon vs mitoksantron + prednizon), *AFFIRM* (enzalutamid + prednizon vs prednizon) oraz *COU-AA-301* (octan abirateronu + prednizon vs prednizon).

Stany użyte w modelu to (1) choroba bez progresji, (2) progresja oraz (3) zgon. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w USA w 5 letnim horyzoncie czasowym (dożywotnim). Długość cyklu w modelu wyniosła 7 dni. Do kosztów i efektów zdrowotnych po pierwszym roku (52 tygodnie) zastosowano 3% stopę dyskontową.

Analiza ekonomiczna dotycząca porównania KAB vs ENZ/ABI została przedstawiona w *Zhang 2021*. W celu oceny opłacalności opracowano model decyzyjny Markowa. Stany użyte w modelu to (1) choroba bez progresji, (2) progresja oraz (3) zgon. Modelowana populacja obejmowała chorych z przerzutowym rakiem prostaty, którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej cyklami docetakselu i mieli progresję choroby podczas 12-miesięcznego leczenia alternatywnym inhibitorem. Modelowano populację odzwierciedlającą uczestników badania *CARD*, w którym badani stosowali KAB (n=124) lub ENZ/ABI (ENZ, n=66 lub ABI, n=58). Horyzont czasowy modelu określono na 10 lat (dożywotni), a długość cyklu w modelu na 3 tygodnie. Dyskontowanie ustalono na poziomie 3% rocznie.

NICE TA391 jest raportem, w którym przedstawiono rekomendacje dotyczące stosowania kabazytakselu w populacji chorych z mCRPC. Wykorzystany w ramach analizy kosztów-użyteczności model Markowa obejmował następujące stany zdrowia: (1) stabilna choroba, (2) progresja choroby oraz (3) zgon. Horyzont czasowy modelu określono na 10 lat (dożywotni), a długość cyklu w modelu na 3 tygodnie. Całkowite koszty i efekty zdrowotne zostały zdyskontowane o 3,5%. Przeprowadzona analiza została wykonana dla dwóch rodzajów chorych.

Pierwszy wariant dotyczył chorych po nieskutecznej terapii DOC, którą uprzedzała nieskuteczna terapia ENZ lub ABI. W analizie porównano kabazytaksel z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), którym był mitoksantron. Wykorzystano dane pochodzące z badania klinicznego 3 fazy *TROPIC*, w którym porównano kabazytaksel z BSC (mitoksantronem) u mężczyzn z nawrotowym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. Modelowana kohorta obejmowała dorosłych mężczyzn, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po leczeniu docetakselem. Wszyscy chorzy biorący udział w badaniu *TROPIC* stosowali wcześniej chemioterapię.

Drugi wariant dotyczył wszystkich chorych z mCRPC po nieskutecznej terapii DOC, którzy nie stosowali ENZ lub ABI. Ze względu na brak występowania badań, w których dokonano bezpośredniego porównania skuteczności kabazytakselu ze skutecznością enzalutamidu oraz octanu abirateronu przeprowadzono metaanalizę sieciową, aby pośrednio porównać

skuteczność tych 3 leków przy użyciu modelu efektów stałych. W analizie wykorzystano dane pochodzące z badań klinicznych: *AFFIRM* oraz *COU-AA-301*. Dane kliniczne dotyczące KAB wykorzystano, tak jak w przypadku pierwszego wariantu z badania *TROPIC*.

Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 86.
Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja	Interwencja	Komparator	Koszt inkrementalny (PLN)*	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-żyteczności (PLN/QALY)*
<i>Zhong 2013</i>	KAB	ABI	234 964,36	0,06	3 916 072,65
	KAB	MIT	311 220,08	0,25	1 244 880,33
<i>Wilson 2013</i>	KAB	ENZ	30 751,37	0,03	1 025 045,70
	KAB	ABI	86 491,96	0,06	1 441 532,72
<i>Sæterdal 2016</i>	KAB	ENZ	-12 797,88	-0,27	Terapia tańsza z niższym uzyskiem QALY
	KAB	ABI	91 289,19	0,01	9 128 918,70
	KAB	BSC	257 527,96	0,48	536 516,58
<i>Peters 2017</i>	KAB	ENZ	-13 383,63	-0,07	Terapia tańsza z niższym uzyskiem QALY
	KAB	ABI	-7 444,50	0,01	Dominujący
<i>Barqawi 2019</i>	KAB	ENZ	-101 662,92	-0,23	Terapia tańsza z niższym uzyskiem QALY
	KAB	ABI	-128 191,85	-0,02	Terapia tańsza z niższym uzyskiem QALY
<i>Zhang 2021</i>	KAB	ENZ/ABI	211 067,13	0,16	1 319 169,57
<i>NICE TA391</i>	KAB	BSC	57 451,00	0,237	242 409,29
	KAB	ENZ/ABI	Niższe całkowite koszty różniące w przypadku kabazytakselu	Niższa liczba lat życia skorygowanych jakością w przypadku kabazytakselu	Terapia tańsza z niższym uzyskiem QALY

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 31.05.2022 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 USD = 4,2651 PLN, 1 NOK = 0,4455 PLN, 1 EUR = 4,5756 PLN, 1 GBP = 5,3783 PLN

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



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



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





Leczenie kabazytakselem u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel jest skuteczną i wartościową opcją terapeutyczną, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, która umożliwi wydłużenie OS i PFS. Na podstawie odnalezionych dowodów klinicznych stwierdzono, że kabazytaksel wykazuje porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo do octanu abirateronu i enzalutamidu oraz wyższą skuteczność w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC). Wniosek o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu potwierdzają także wytyczne kliniczne jak i praktyka kliniczna, ponieważ wymienione leki są finansowane w wielu krajach europejskich.

Produkt leczniczy Cabazitaxel EVER Pharma® stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę chorych z mCRPC. Według danych klinicznych kabazytaksel jest lekiem cytotoksycznym, który znacząco poprawia rokowanie chorych. Lek ten stanowi opcję leczenia systemowego u chorych z mCRPC po niepowodzeniu leczenia docetakselem. Kabazytaksel to skuteczny lek u chorych z progresją w trakcie trwania lub po zakończeniu leczenia docetakselem, zachowujący swoją aktywność także u chorych, u których progresja następuje po zastosowaniu nowych leków ukierunkowanych na szlaki sygnałowe zależne od aktywności receptora androgenowego [Żołnierek 2019].

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 opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczeni wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych 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 87.

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	61 699
#2	(prostate* OR prostatic*)	259 733
#3	(cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR hospitali*)	5 237 195
#4	#1 AND #2 AND #3	689

Data ostatniego wyszukiwania: 31.05.2022

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

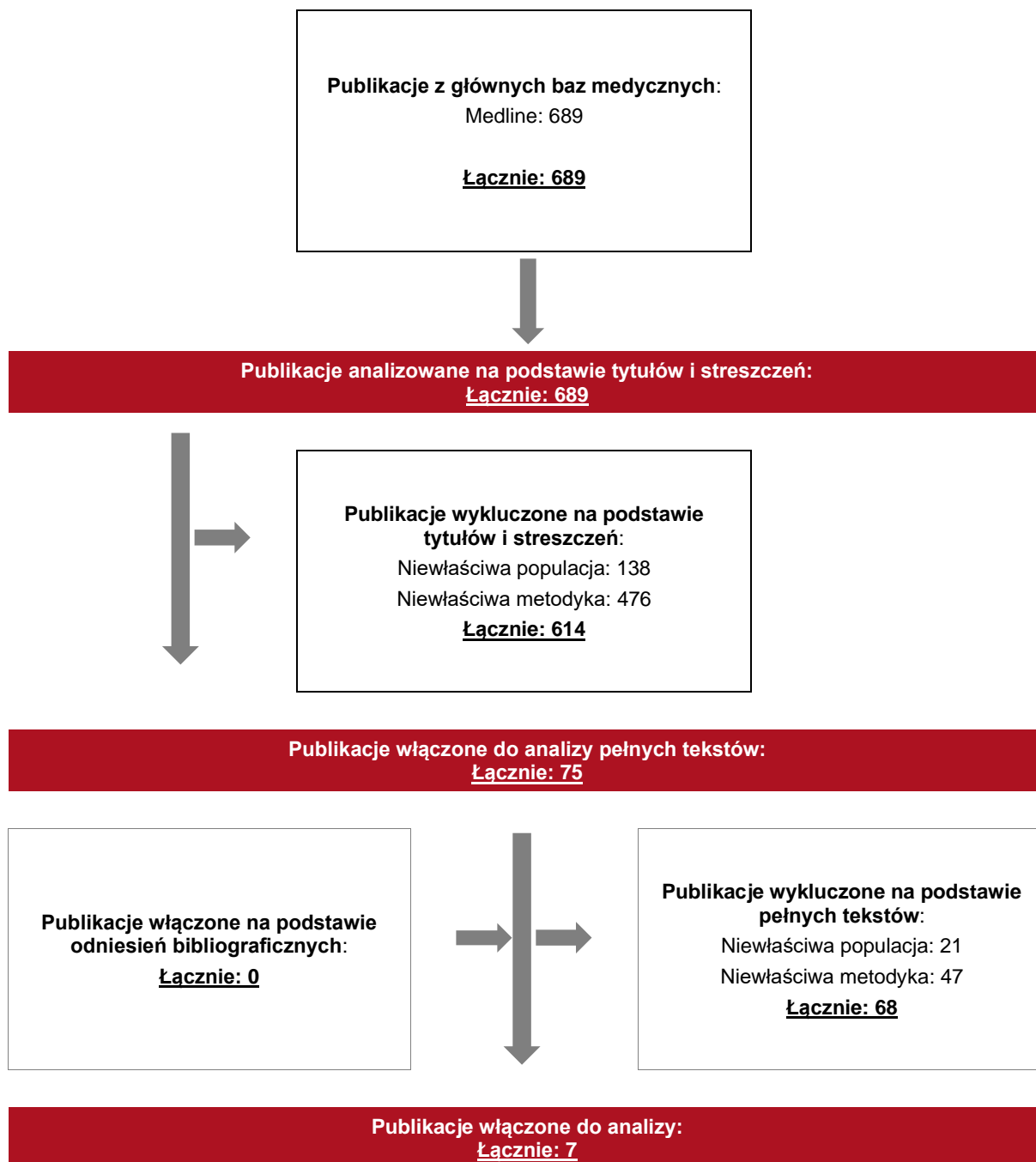
17.1.3. Selekcja badań

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 25.

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 689 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 75 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 7 publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 8 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Lloyd 2015*, *Barqawi 2019*, *Dearden 2018*, *Murasawa 2019*, *Fizazi 2020*, *Okumura 2021* oraz *Payne 2022*.

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

Tabela 88.

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

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
<i>Lloyd 2015</i>	EQ-5D	Chorzy z mCRPC po chemioterapii	0,700	± 0,183	46
<i>Barqawi 2019</i>	EQ-5D	Chorzy z mCRPC po chemioterapii	0,370	± 0,040	b.d.
<i>Dearden 2018</i>	EQ-5D	Chorzy z mCRPC po chemioterapii leczeni enzalutamidem	0,800	b.d.	36

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
		Chorzy z mCRPC po chemioterapii leczeni octanem abirateronu + prednizonem	0,780	b.d.	29
<i>Murasawa 2019</i>	EQ-5D	Chorzy z mCRPC - początek leczenia	0,840	± 0,170	38
<i>Fizazi 2020</i>	EQ-5D	Chorzy z mCRPC po chemioterapii – początek leczenia kabazytakselem	0,700	± 0,260	112
		Chorzy z mCRPC po chemioterapii – koniec leczenia kabazytakselem	0,650	b.d.	57
		Chorzy z mCRPC po chemioterapii – początek leczenia enzalutamidem lub octanem abirateronu	0,700	± 0,220	115
		Chorzy z mCRPC po chemioterapii – koniec leczenia enzalutamidem lub octanem abirateronu	0,600	b.d.	35
<i>Okumura 2021</i>	EQ-5D	Chorzy z mCRPC po progresji choroby (III linia leczenia)	0,660	b.d.	b.d.
<i>Payne 2022</i>	EQ-5D	Chorzy z mCRPC po chemioterapii – początek leczenia enzalutamidem	0,680	± 0,240	398

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
		Chorzy z mCRPC po chemioterapii po 3 miesiącach leczenia enzalutamidem	0,680	± 0,240	355
		Chorzy z mCRPC po chemioterapii po 6 miesiącach leczenia enzalutamidem	0,740	± 0,200	231
		Chorzy z mCRPC po chemioterapii po 9 miesiącach leczenia enzalutamidem	0,730	± 0,230	166

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 opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczeni wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel;
- ⊗ **interwencja:** kabazytaksel;
- ⊗ **komparatory:** enzalutamid, octan abirateronu, najlepsze leczenie wspomagające;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności 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 89.

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*	1 586 128	107 877
#2	Cabazitaxel	1 125	320
#3	#1 AND #2	85	9

Data ostatniego wyszukiwania: 31.05.2022

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 90.

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	Cabazitaxel	5

Data ostatniego wyszukiwania: 31.05.2022

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.

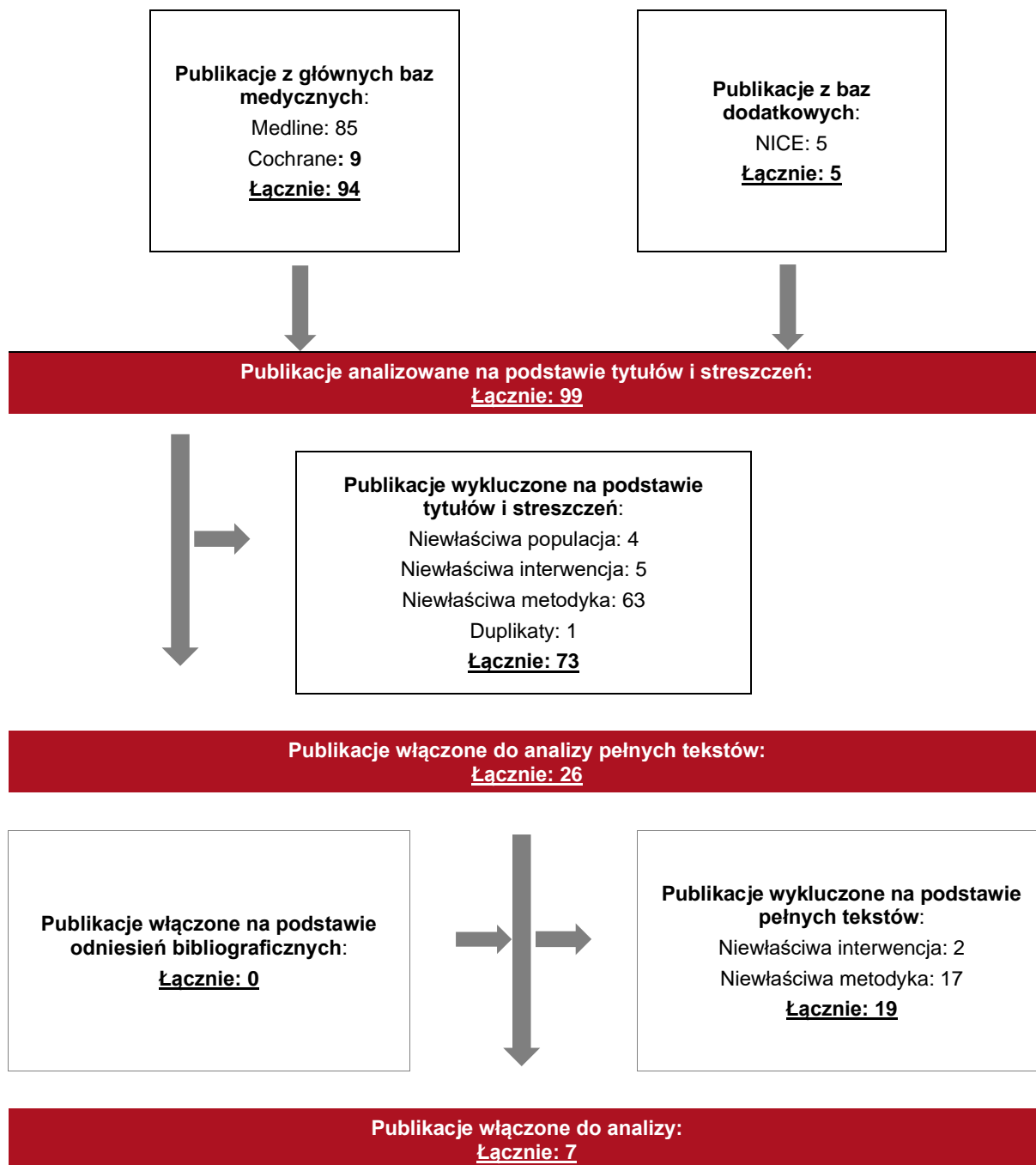
17.2.3. Selekcja badań

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 26.

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 95 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 85 publikacji;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 9 publikacji;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 5 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 7 publikacji: *Zhong 2013*, *Wilson 2013*, *Sæterdal 2016*, *Peters 2017*, *Barqawi 2019*, *Zhang 2021* oraz *NICE TA391*, prezentujących 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 kabazytakselu w porównaniu z komparatorami w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

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

17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Cabazitaxel EVER Pharma® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. Lek Cabazitaxel EVER Pharma® ma również inną drogę podania (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) niż pozostałe leki stosowane w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.

Objęcie refundacją kabazytakselu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Cabazitaxel EVER Pharma® do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

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

Tabela 91.

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.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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
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 prognozy 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 9.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	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	34
Tabela 2. Odsetek chorych stosujących poszczególne wielkości leku Cabazitaxel EVER Pharma®	53
Tabela 3. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	55
Tabela 4. Ceny leku uwzględnione w analizie (PLN)	56
Tabela 5. Ceny leku uwzględnione w analizie – prednizon (PLN).....	57
Tabela 6. Koszt enzalutamidu uwzględniony w analizie podstawowej (PLN).....	57
Tabela 7. Ceny leków zawierających enzalutamid uwzględnione w analizie wrażliwości (PLN).....	58
Tabela 8. Koszt octanu abirateronu uwzględniony w analizie podstawowej (PLN).....	58
Tabela 9. Ceny produktu leczniczego Zytiga® zawierającego octan abirateronu uwzględnione w analizie wrażliwości (PLN).....	58
Tabela 10. Ceny leku uwzględnione w analizie – deksametazon w postaci do podawania doustnego (PLN)	59
Tabela 11. Ceny leku uwzględnione w analizie – dihydrokodeina (PLN)	60
Tabela 12. Odsetek chorych stosujących poszczególne leki w ramach leczenia wspomagającego.....	61
Tabela 13. Dawkowanie leków stosowanych w ramach leczenia wspomagającego, uwzględnione w analizie	63
Tabela 14. Wycena chlorfenaminy (PLN)	63
Tabela 15. Wycena ranitydyny oraz prednizolonu (PLN)	64
Tabela 16. Wycena ondansetronu oraz filgrastymu (PLN)	64

Tabela 17. Koszt leków stosowanych w ramach leczenia wspomagającego, uwzględniony w analizie (PLN)	64
Tabela 18. Koszt leczenia wspomagającego w zależności od ramienia leczenia (PLN)	65
Tabela 19. Alternatywne dane dotyczące monitorowania leczenia chorych stosujących kabazytaksel (PLN)	66
Tabela 20. Alternatywne dane dotyczące monitorowania leczenia chorych stosujących enzalutamid (PLN)	66
Tabela 21. Alternatywne dane dotyczące monitorowania leczenia chorych stosujących octan abirateronu (PLN)	67
Tabela 22. Alternatywna wycena kosztu monitorowania leczenia chorych stosujących kabazytaksel (PLN)	70
Tabela 23. Alternatywna wycena kosztu monitorowania leczenia chorych stosujących enzalutamid (PLN)	70
Tabela 24. Alternatywna wycena kosztu monitorowania leczenia chorych stosujących octan abirateronu (PLN)	71
Tabela 25. Alternatywna wycena kosztu monitorowania leczenia chorych stosujących najlepsze leczenie wspomagające (PLN)	72
Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	72
Tabela 27. Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)	74
Tabela 28. Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych	74
Tabela 29. Czas trwania obniżki użyteczności wynikającej z wystąpienia zdarzeń niepożądanych	75
Tabela 30. Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych na cykl	76

Tabela 31. Ceny leku uwzględnione w analizie – deksametazon w postaci do wstrzykiwań (PLN).....	77
Tabela 32. Średni koszt leczenia ZURK (PLN).....	78
Tabela 33. Średni koszt operacji kości (PLN).....	78
Tabela 34. Średni koszt radioterapii kości (PLN).....	79
Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń kostnych.....	79
Tabela 36. Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń kostnych (PLN).....	80
Tabela 37. Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń kostnych.....	81
Tabela 38. Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń kostnych na cykl.....	81
Tabela 39. Szczegóły dotyczące wyceny kosztu leczenia paliatywnego (PLN).....	82
Tabela 40. Koszty stosowania kabazytakselu w porównaniu z enzalutamidem oraz octanem abirateronu z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS (PLN).....	83
Tabela 41. Koszty stosowania kabazytakselu w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS (PLN).....	84
Tabela 42. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia.....	86
Tabela 43. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości.....	96
Tabela 44. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz enzalutamidu i octanu abirateronu.....	99
Tabela 45. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz najlepszego leczenia wspomagającego.....	100
Tabela 46. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku – KAB vs ENZ ..	102

Tabela 47. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku – KAB vs ABI....	102
Tabela 48. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku – KAB vs BSC ..	103
Tabela 49. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania KAB vs ENZ	105
Tabela 50. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania KAB vs ABI.....	105
Tabela 51. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania KAB vs BSC	106
Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs ENZ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	109
Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs ENZ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	110
Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs ENZ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	111
Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs ENZ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	113
Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs ABI w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	114
Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs ABI w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	115

Tabela 58. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs ABI w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej	117
Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs ABI w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	118
Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	119
Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	121
Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	123
Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAB vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	124
Tabela 64. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs ENZ – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	127
Tabela 65. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs ENZ – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	129
Tabela 66. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs ENZ – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	131
Tabela 67. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs ENZ – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	134
Tabela 68. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs ABI – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	136

Tabela 69. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs ABI – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	139
Tabela 70. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs ABI – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	141
Tabela 71. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs ABI – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	144
Tabela 72. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs BSC – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	146
Tabela 73. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs BSC – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	148
Tabela 74. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs BSC – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	150
Tabela 75. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAB vs BSC – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	152
Tabela 76. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	154
Tabela 77. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – KAB vs ENZ (wariant z RSS).....	156
Tabela 78. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – KAB vs ENZ (wariant bez RSS).....	156
Tabela 79. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – KAB vs ABI (wariant z RSS).....	156
Tabela 80. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – KAB vs ABI (wariant bez RSS).....	157
Tabela 81. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – KAB vs BSC (wariant z RSS)	157

Tabela 82. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – KAB vs BSC (wariant bez RSS)	157
Tabela 83. Wyniki walidacji wewnętrznej – KAB vs ENZ	166
Tabela 84. Wyniki walidacji wewnętrznej – KAB vs ABI.....	167
Tabela 85. Wyniki walidacji wewnętrznej – KAB vs BSC	168
Tabela 86. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.....	179
Tabela 87. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	183
Tabela 88. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	185
Tabela 89. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	188
Tabela 90. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	189
Tabela 91. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	192

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	29
Rysunek 2. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego – dane z publikacji <i>Oudard 2011</i> dla kabazytakselu.....	40
Rysunek 3. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego – dane z publikacji <i>Oudard 2011</i> dla najlepszego leczenia wspomagającego	41
Rysunek 4. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego – dane z publikacji <i>Scher 2012</i>	42
Rysunek 5. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego – dane z publikacji <i>Fizazi 2012</i>	43
Rysunek 6. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego – dane z publikacji <i>de Wit 2019</i> dla kabazytakselu	44
Rysunek 7. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego – dane z publikacji <i>de Wit 2019</i> dla najlepszego leczenia wspomagającego	45
Rysunek 8. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od progresji choroby – dane z publikacji <i>Scher 2012</i>	47
Rysunek 9. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od progresji choroby – dane z publikacji <i>de Bono 2010</i> dla kabazytakselu	48
Rysunek 10. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od progresji choroby – dane z publikacji <i>de Bono 2010</i> dla najlepszego leczenia wspomagającego.....	49
Rysunek 11. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od progresji choroby – dane z publikacji <i>de Bono 2011</i>	50

Rysunek 12. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od progresji choroby – dane z publikacji <i>de Wit 2019</i> dla kabazytakselu	51
Rysunek 13. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – KAB vs ENZ (wariant z RSS)	158
Rysunek 14. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – KAB vs ENZ (wariant bez RSS)	159
Rysunek 15. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – KAB vs ABI (wariant z RSS)	159
Rysunek 16. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – KAB vs ABI (wariant bez RSS)	160
Rysunek 17. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – KAB vs BSC (wariant z RSS)	160
Rysunek 18. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – KAB vs BSC (wariant bez RSS)	161
Rysunek 19. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem enzalutamidu – wariant z RSS	162
Rysunek 20. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem enzalutamidu – wariant bez RSS	162
Rysunek 21. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem octanu abirateronu – wariant z RSS.....	163
Rysunek 22. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem octanu abirateronu – wariant bez RSS.....	163
Rysunek 23. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem najlepszego leczenia wspomagającego – wariant z RSS.....	164
Rysunek 24. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem najlepszego leczenia wspomagającego – wariant bez RSS.....	164

-
- Rysunek 25. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....184
- Rysunek 26. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....190
-

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
AFFIRM	Safety and Efficacy Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Been Previously Treated With Docetaxel-based Chemotherapy (AFFIRM) – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00974311
ALSYMPCA	A Phase III Study of Radium-223 Dichloride in Patients With Symptomatic Hormone Refractory Prostate Cancer With Skeletal Metastases (ALSYMPCA) – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699751
Analiza kliniczna	Analiza kliniczna, Cabazitaxel EVER Pharma® (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel, MAHTA, Warszawa 2022
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Cabazitaxel EVER Pharma® (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel, MAHTA, Warszawa 2022
Angelergues 2018	Angelergues A., Efstathiou E., Gyftaki R. i in., Results of the FLAC European Database of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated With Docetaxel, Cabazitaxel, and Androgen Receptor-Targeted Agents, Clin Genitourin Cancer. 2018 Aug;16(4):e777-e784
AWA Jevtana®	Analiza Weryfikacyjna, Wnioski o objęcie refundacją leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)
Bahl 2013a	Bahl A., Oudard S., Tombal B. i in., TROPIC Investigators. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial, Ann Oncol. 2013 Sep;24(9):2402-8
Barqawi 2019	Barqawi Y.K., Borrego M.E., Roberts M.H. i in., Cost-effectiveness model of abiraterone plus prednisone, cabazitaxel plus prednisone and enzalutamide for visceral metastatic castration resistant prostate cancer therapy after docetaxel therapy resistance, J Med Econ. 2019; 22(11):1202-1209
Baza leków – medycyna praktyczna	Strona internetowa medycyny praktycznej – baza leków, https://www.mp.pl/pacient/leki/
Caffo 2015	Caffo O., De Giorgi U., Fratino L. i in., Clinical Outcomes of Castration-resistant Prostate Cancer Treatments Administered as Third or Fourth Line Following Failure of Docetaxel and Other Second-line Treatment: Results of an Italian Multicentre Study, Eur Urol. 2015 Jul;68(1):147-53
Caffo 2020	Caffo O., Wissing M., Bianchini D. i in., CASTOR study investigators. Survival Outcomes From a Cumulative Analysis of Worldwide Observational Studies on Sequential Use of New Agents in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Clin Genitourin Cancer. 2020 Feb;18(1):69-76.e4
CARD	Cabazitaxel Versus the Switch to Alternative AR-targeted Agent (Enzalutamide or Abiraterone) in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Previously Treated With Docetaxel and Who Rapidly Failed a Prior AR-targeted Agent (CARD) – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02485691

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Carles 2019	Carles J., Pichler A., Korunkova H. i in., <i>An observational, multicentre study of cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (CAPRISTANA)</i> , BJU Int. 2019 Mar;123(3):456-464
Chen 2022	Chen J., Zhang Y., Zhang X. i in., <i>Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Docetaxel Failure: A Systematic Review and Network Meta-analysis</i> , Front Pharmacol. 2022 Jan 18;12:789319
ChPL Atossa®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Atossa®
ChPL Cabazitaxel EVER Pharma®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma®
ChPL Dexamethasone KRKA®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexamethasone KRKA®
ChPL DHC Continus®	Charakterystyka Produktu Leczniczego DHC Continus®
ChPL Fervex ExtraTabs®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fervex ExtraTabs®
ChPL Ranitydyna Aurovitas®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ranitydyna Aurovitas®
ChPL Xtandi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi®
ChPL Zomikos®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zomikos®
ChPL Zytiga®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga®
Ciałkowska-Rysz 2018	Ciałkowska-Rysz A., <i>Kto i kiedy powinien być objęty opieką paliatywną?</i> , Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej, 2018
COU-AA-301	<i>Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00638690
COU-AA-302	<i>Abiraterone Acetate in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00887198
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-grudzień 2021 r.)
de Bono 2010	de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. i in., TROPIC Investigators. <i>Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial</i> , Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54
de Bono 2011	de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. i in., <i>Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer</i> , The New England Journal of Medicine, 2011;364:1995-2005
de Wit 2019	de Wit R., de Bono J., Sternberg C.N. i in., <i>Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer</i> , The New England Journal of Medicine, 2019; 381:2506-2518
Dearden 2018	Dearden L., Shalet N., Artenie C. i in., <i>Fatigue, treatment satisfaction and health-related quality of life among patients receiving novel drugs suppressing androgen signalling for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer</i> , Eur J Cancer Care (Engl). 2018;e12949.
Delaney 2018	Delaney N., Hardy-Bessard A.C., Efstathiou E. i in., <i>Sequencing of Taxanes and New Androgen-targeted Therapies in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Results of the International Multicentre Retrospective CATS Database</i> , Eur Urol Oncol. 2018 Dec;1(6):467-475.

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)
Doyle 2008	Doyle S., Lloyd A., Walker M., <i>Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer</i> , Lung Cancer. 2008; 62(3):374-80
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
Fizazi 2012	Fizazi K., Scher H.I., Molina A. i in., <i>Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study</i> , Lancet. 2012; 13:983–92
Fizazi 2020	Fizazi K., Kramer G., Eymard J.C. i in., <i>Quality of life in patients with metastatic prostate cancer following treatment with cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide (CARD): an analysis of a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study</i> , Lancet Oncol. 2020 Nov;21(11):1513-1525
Fryzek 2018	Fryzek J.P., Reichert H., Summers N. in., <i>Indirect treatment comparison of cabazitaxel for patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer who have been previously treated with a docetaxel-containing regimen</i> , PLoS One. 2018 Apr 11;13(4):e0195790
Gajewski 2018	Gajewski P., Szczeklik A., <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Gunduz 2015	Gunduz S., Bozcuk H., Yildiz M. i in., <i>Line of abiraterone acetate in castration-resistant metastatic prostate cancer--Does it matter? report of a multi-institutional experience</i> , Indian J Cancer. 2015 Oct-Dec;52(4):658-60
Hall 2019	Hall F., Kerr C., <i>Estimating utilities/disutilities for high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) and treatment-related adverse events</i> , Qual Life Res. 2019; 28(5):1191-1199
Houts 2014	Houts A.C., Hennessy D., Walker M.S. i in., <i>Treatment patterns and clinical effectiveness in metastatic castrate resistant prostate cancer after first-line docetaxel</i> , J Community Support Oncol. 2014 Sep;12(9):321-8
Informator o umowach NFZ 2022	NFZ, <i>Informator o umowach</i> , https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search
Komunikat DGL	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2022 r.
Lloyd 2006	Lloyd A., Nafees B., Narewska J. i in., <i>Health state utilities for metastatic breast cancer</i> , Br J Cancer. 2006; 95(6):683-90
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

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Nafees 2008	Nafees B., Stafford M., Gavriel S. i in., <i>Health state utilities for non-small cell lung cancer</i> , Health and Quality of Life Outcomes. 2008; 6:84
NICE 2014	NICE, <i>Prostate Cancer: diagnosis and treatment</i> , Clinical guideline, 2014
NICE TA377	NICE technology appraisals [TA377], <i>Enzalutamide for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated</i> , http://www.nice.org.uk/guidance/ta377 , 2016
NICE TA391	NICE technology appraisals [TA391], <i>Cabazitaxel for hormone-relapsed metastatic prostate cancer treated with docetaxel</i> , http://www.nice.org.uk/guidance/ta391 , 2016
NICE TA712	NICE technology appraisals [TA712], <i>Enzalutamide for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer</i> , http://www.nice.org.uk/guidance/ta712 , 2021
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
Okumura 2021	Okumura H., Inoue S., Naidoo S. i in., <i>Cost-effectiveness analysis of enzalutamide for patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer in Japan</i> , Jpn J Clin Oncol. 2021 Aug 1;51(8):1319-1329
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Oudard 2011	Oudard S., <i>TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer</i> , Future Oncol. 2011 Apr;7(4):497-506
Payne 2022	Payne H., Robinson A., Rappe B. i in., <i>A European, prospective, observational study of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: PREMISE</i> , Int J Cancer. 2022 Mar 1;150(5):837-846
Peters 2017	Peters M.L., de Meijer C., Wyndaele D. i in., <i>Dutch Economic Value of Radium-223 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> , Appl Health Econ Health Policy. 2017; 16(1):133-143
Pezaro 2014	Pezaro C.J., Omlin A.G., Altavilla A. i in., <i>Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents</i> , Eur Urol. 2014 Sep;66(3):459-65
PREVAIL	<i>A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naïve Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer (PREVAIL)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212991
Program lekowy leczenia raka gruczołu krokowego	Program lekowy „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” (ICD-10: C61) regulowany załącznikiem B.56 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r.
Puente 2019	Puente J., González-Del-Alba A., Sala-Gonzalez N. i in., <i>Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone vs. cabazitaxel as a subsequent treatment after first-line docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from a prospective observational study (CAPRO)</i> , BMC Cancer. 2019 Aug 5;19(1):766

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rouyer 2019	Rouyer M., Oudard S., Joly F. i in.; FUJI Investigators. <i>Overall and progression-free survival with cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer in routine clinical practice: the FUJI cohort</i> , Br J Cancer. 2019 Dec;121(12):1001-1008
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
Sæterdal 2016	Sæterdal I., Desser A., Pike E. i in., <i>Health Technology Assessment of Four Drugs for Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer</i> , Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2016 Aug. Report from the Norwegian Institute of Public Health No. 2016-08. PMID: 29553643
Scher 2012	Scher H.I., Fizazi K., Saad F. i in., <i>Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy</i> , The New England Journal of Medicine, 2012; 367:1187-97
Sonpavde 2015a	Sonpavde G., Bhor M., Hennessy D. i in., <i>Sequencing of Cabazitaxel and Abiraterone Acetate After Docetaxel in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Multicenter Community-Based US Oncology Practices</i> , Clin Genitourin Cancer. 2015 Aug;13(4):309-318
Sprawozdanie z działalności NFZ	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 roku
Swinburn 2010	Swinburn P., Lloyd A., Nathan P. i in., <i>Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma</i> , Curr Med Res Opin. 2010; 26(5):1091-6
Tablice trwania życia	Główny Urząd Statystyczny, <i>Trwanie życia w 2020 r.</i> , https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html
Tassinari 2018	Tassinari D., Cherubini C., Roudnas B. in., <i>Treatment of Metastatic, Castration-resistant, Docetaxel-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review of Literature With a Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials</i> , Rev Recent Clin Trials. 2018;13(3):226-237
TROPIC	<i>XRP6258 Plus Prednisone Compared to Mitoxantrone Plus Prednisone in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer (TROPIC)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00417079
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
WHO	World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L02BX02

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Wilson 2013	Wilson L., Tang J., Zhong L. i in., <i>New therapeutic options in metastatic castration-resistant prostate cancer: Can cost-effectiveness analysis help in treatment decisions?</i> , J Oncol Pharm Pract. 2013;20(6):417-25
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 maja 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne Zarządzenie nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna	Zarządzenie nr 196/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
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.F., Xie D., Li Q., <i>Cost-effectiveness analysis of cabazitaxel for metastatic castration resistant prostate cancer after docetaxel and androgen-signaling-targeted inhibitor resistance</i> , BMC Cancer. 2021 Jan 7;21(1):35
Zhong 2013	Zhong L., Pon V., Srinivas S. i in., <i>Therapeutic options in docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis</i> , PLoS One. 2013 May 22;8(5):e64275
Żołnierek 2019	Żołnierek J, Poborski W, Rogowski W et al. Retrospective analysis of the efficacy and safety of cabazitaxel treatment in castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure. <i>Oncol Clin Pract</i> 2019; 15: 281–288