



IGNORANTIA NOCET

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

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:
Astellas Pharma Sp. z o.o.

Warszawa, 11.09.2023 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

23 stycznia 2024 r. Analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.45.2023.14.DR z dnia 4 stycznia 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 11 września 2023 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • 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
	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola jakości; • Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; • Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych
	<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 Astellas Pharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej	20
2. Strategia analityczna	22
3. Perspektywa	23
4. Technika analityczna	24
5. Modelowanie.....	25
5.1. Struktura modelu	25
5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	31
5.3. Jakość życia w modelu Markowa	31
5.4. Horyzont czasowy w modelu	33
5.5. Czas przeżycia wolny od radiologicznych cech progresji choroby – rPFS.....	40
5.6. Dyskontowanie.....	45
6. Analiza kosztów	46
6.1. Koszt leków	46
6.1.1. Dawkowanie leków	47
6.1.2. Ceny leków.....	48
6.2. Koszt leków w kolejnych liniach leczenia	57

6.3. Koszt leczenia wspomagającego	62
6.4. Koszt monitorowania związanego ze stanem choroby	66
6.5. Koszt opieki terminalnej.....	71
6.6. Zdarzenia niepożądane	71
6.6.1. Radioterapia kości.....	71
6.6.2. Operacja kości.....	72
6.6.3. Zespół ucisku rdzenia kręgowego	72
6.6.4. Patologiczne złamania kości	74
6.6.5. Obniżka użyteczności chorych związana ze zdarzeniami niepożądanymi.....	75
6.6.6. Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.....	75
6.7. Całkowity koszt różniący	75
7. Założenia i dane wejściowe	80
8. Wyniki analizy	94
8.1. Analiza kosztów-użyteczności	94
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	98
9.1. Analiza wartości skrajnych	98
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	129
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	131
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	132
11. Walidacja modelu	139

11.1. Walidacja wewnętrzna	139
11.2. Walidacja konwergencji	144
11.3. Walidacja zewnętrzna	147
12. Ograniczenia	148
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	150
14. Dyskusja	152
15. Załączniki	160
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych.....	160
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	160
15.1.2. Strategia wyszukiwania	160
15.1.3. Selekcja badań	161
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	163
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych.....	163
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	168
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych	168
15.2.2. Strategia wyszukiwania	168
15.2.3. Selekcja badań	169
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	171

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych	171
15.3. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.....	172
15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	172
16. Spis tabel	176
17. Spis rysunków	182
18. Bibliografia.....	185

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
µg	mikrogram
ABI	octan abirateronu
ADT	ang. <i>androgen deprivation therapy</i> – terapia deprivacją androgenów
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	apalutamid
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
BRCA	ang. Breast cancer susceptibility protein gene – gen podatności na raka piersi
BSA	ang. <i>body surface area</i> – powierzchnia ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CAD	dolar kanadyjski
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywa użyteczności kosztowej
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	Cena zbytu netto
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobową dawkę leku
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DNUR	Duża nowelizacja ustawy refundacyjnej
DOC	docetaksel
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
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

Skrót	Rozwinięcie
GBP	brytyjski funt szterling
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
HRQL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HUI	ang. <i>Health Utilities Index</i> – Kwestionariusz oceny jakości życia
HVD	ang. <i>high volume disease</i> – chorzy z dużą objętością choroby
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
INESSS	fra. <i>Institut national d'excellence en santé et services sociaux</i> – Krajowy Instytut Doskonałości w Opiece Zdrowotnej i Społecznej
KAB	kabazytaksel
kBq	Kilobekerel
kg	kilogram
KM	Kapłana-Meiera
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LHRH	ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
LVD	ang. <i>low volume disease</i> – chorzy z małą objętością choroby
m ²	metr kwadratowy
mCRPC	ang. <i>metastatic castration resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
mCSPC	ang. <i>metastatic castration-sensitive prostate cancer</i> – wrażliwy na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
mg	miligram
mHSPC	ang. <i>metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i> – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami
ml	mililitr
MPFS	ang. <i>metastatic progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od przerzutowej progresji choroby
MR	ang. <i>magnetic resonance</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
nmCRPC	ang. <i>non-metastatic castration resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów
OLA	olaparyb
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSA	ang. <i>prostate specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RAD-223	dichlorek radu-223
rPFS	ang. <i>radiographic progression-free survival</i> – przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RT	radioterapia
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SRE	ang. <i>skeletal-related events</i> – zdarzenia związane z układem kostnym
TA	ang. <i>Technology Appraisal</i> – ocena technologii
TK	tomografia komputerowa
UCZ	Urzędowa cena zbytu
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 ekonomicznej spełniającej wymogi formalne było określenie użyteczności kosztowej stosowania w Polsce enzalutamidu (Xtandi™) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Populację docelową dla enzalutamidu, zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną*, stanowią dorośli mężczyźni chorzy na:

- hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami z dużą objętością choroby z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu;
- hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami z małą objętością choroby.

Wskazane populacje chorych odznaczają się szczególnie niekorzystnym rokowaniem oraz istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi standardowe leczenie mHSPC opiera się na 5 lekach, które obejmują: enzalutamid, octan abirateronu, apalutamid, darolutamid i docetaksel. Mimo, że ostatnie lata przyniosły przełom w leczeniu zaawansowanego raka stercza, szczególnie u chorych na mHSPC, to wyniki zdrowotne terapii w Polsce wciąż można zwiększyć poprzez udostępnienie chorym leków, które obecnie w wielu krajach stanowią standard, a ich efektywność kliniczna i profil bezpieczeństwa zostały poparte wysokiej jakości dowodami naukowymi.



METODYKA

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

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie enzalutamid porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. terapią deprywacją androgenów (ADT): goserelina, leuprorelina, tryptorelina, degarelik – w populacji z dużą objętością choroby z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu;

oetanem abirateronu (ABI), apalutamidem (APA) i radioterapią (RT) – w populacji z małą objętością choroby. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi przedstawionymi w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, docetaksel powinien być stosowany u chorych z największym obciążeniem chorobą przerzutową (HVD). Tym samym nie stanowi on komparatora w populacji chorych z małym obciążeniem chorobą przerzutową (LVD). Ponadto docetaksel nie stanowi komparatora w populacji HVD, gdyż wnioskowana populacja HVD obejmuje chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami z dużą objętością choroby z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu.

Do oceny użyteczności kosztowej stosowania enzalutamidu względem powyższych komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.

Należy podkreślić, iż nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz w §5 ust. 6 pkt 2 i 3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*, *Analiza kliniczna* zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości technologii wnioskowanej nad komparatorem (ADT) – badania *ARCHES* [Armstrong 2022, Azad 2021, Iguchi 2021, Stenzl 2020, Armstrong 2019] i *ENZAMET* [Sweeney 2023, Davis 2019, Stockler 2022].

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia wspomagającego, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia (w tym koszt podania leków), koszty opieki paliatywnej i terminalnej, koszty leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

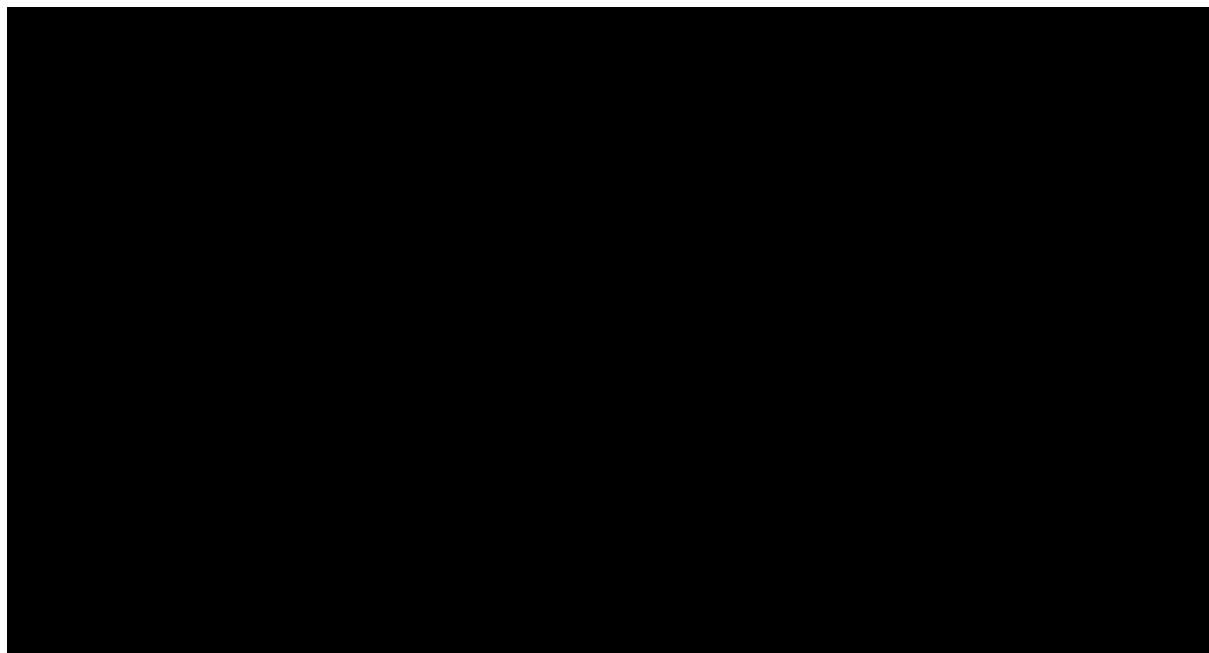
Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

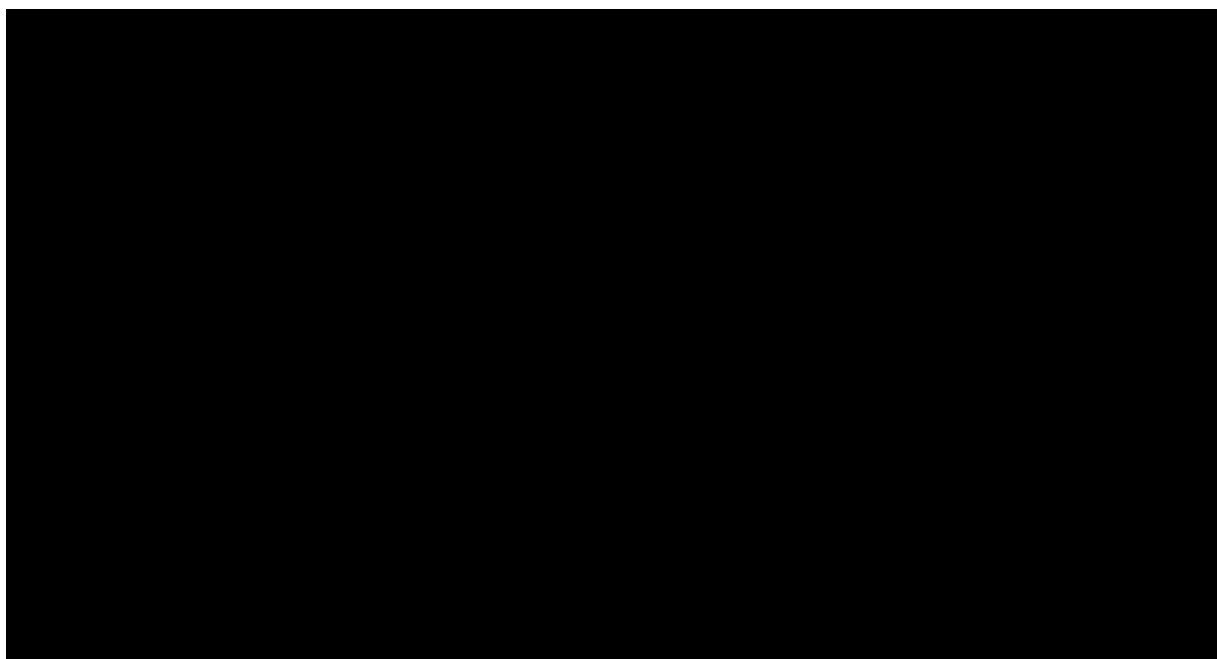
WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla ENZ+ADT vs ADT – populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI

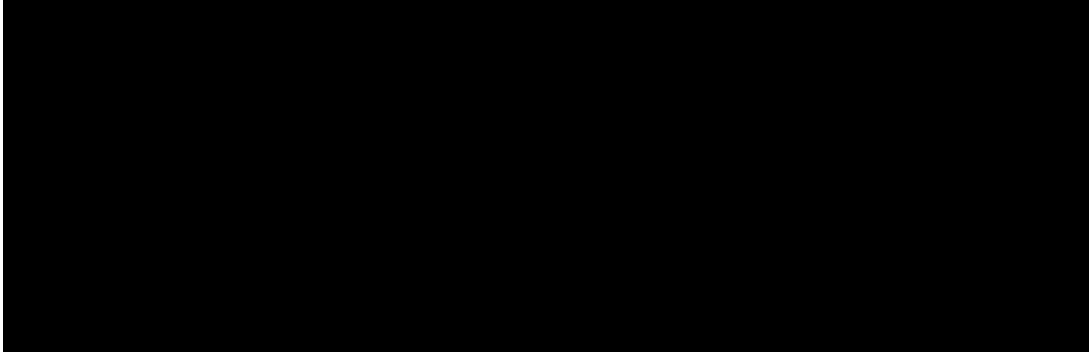
Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS



Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

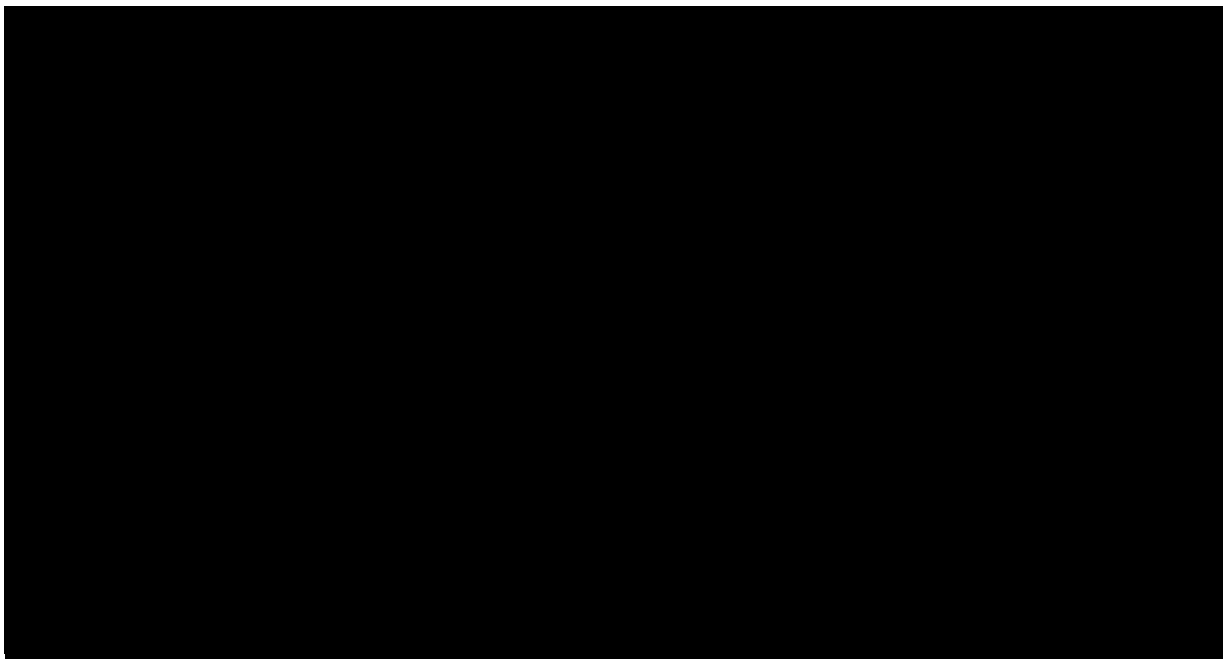


Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania ENZ+ADT vs ADT mają następujące parametry:

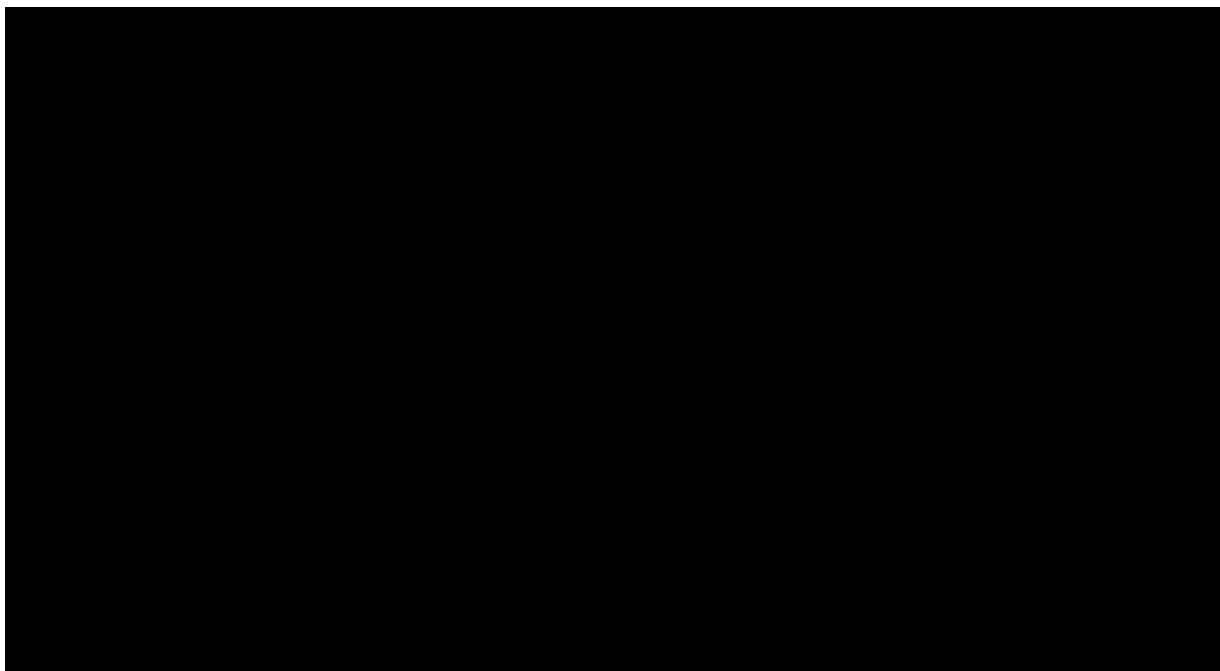


Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla ENZ+ADT vs ABI+ADT – populacja LVD

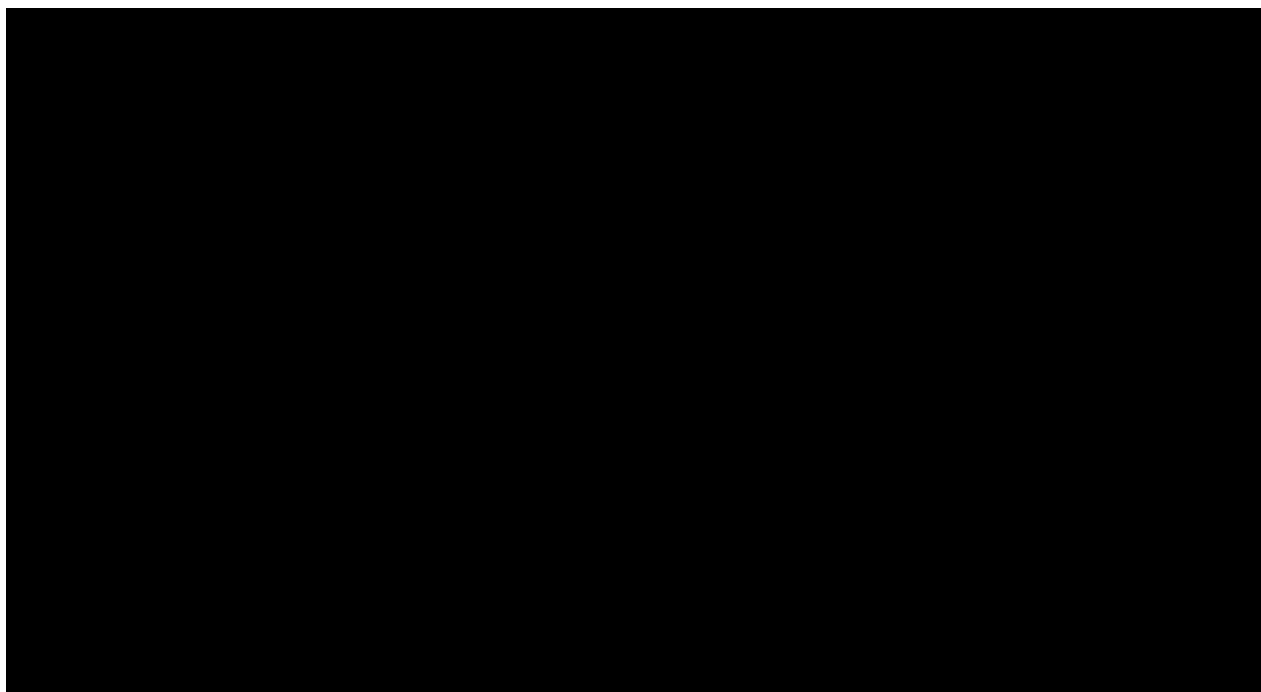
Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS



Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

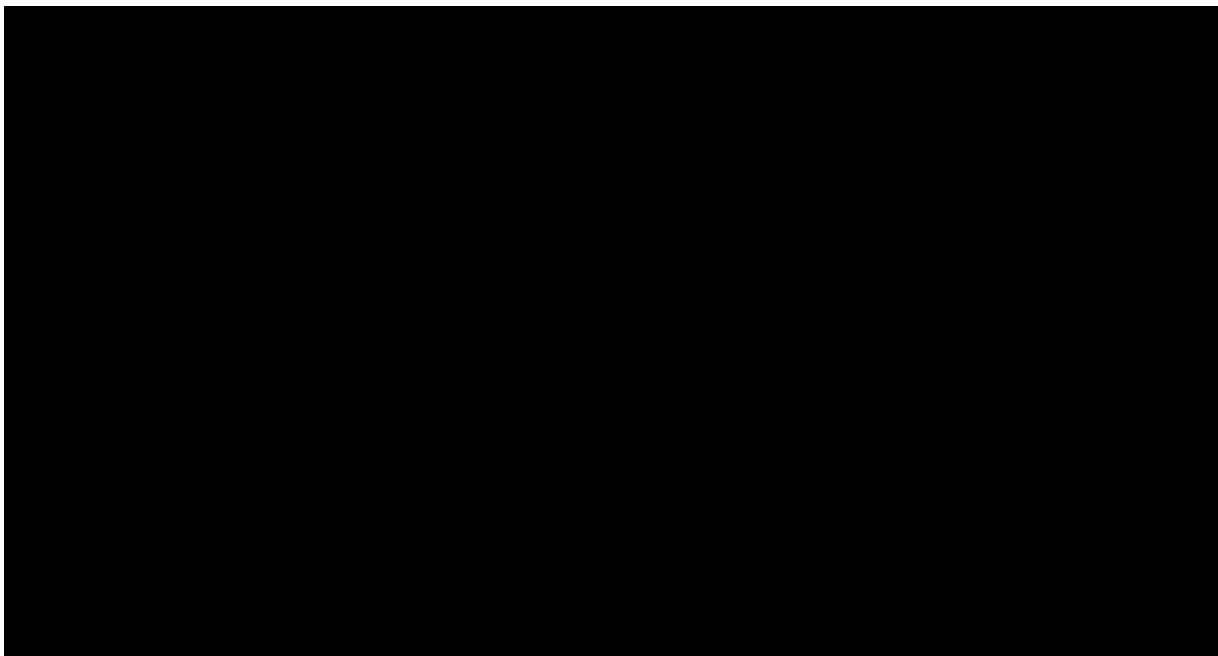


Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania ENZ+ADT vs ABI+ADT mają następujące parametry:

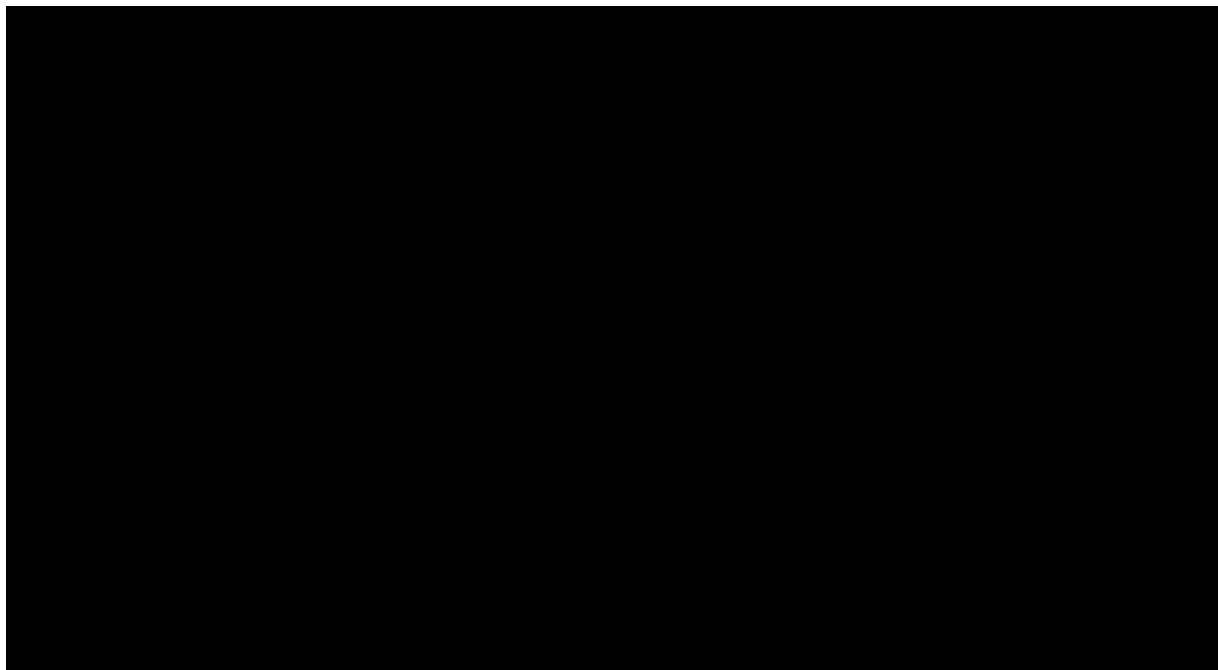


Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla ENZ+ADT vs APA+ADT – populacja LVD

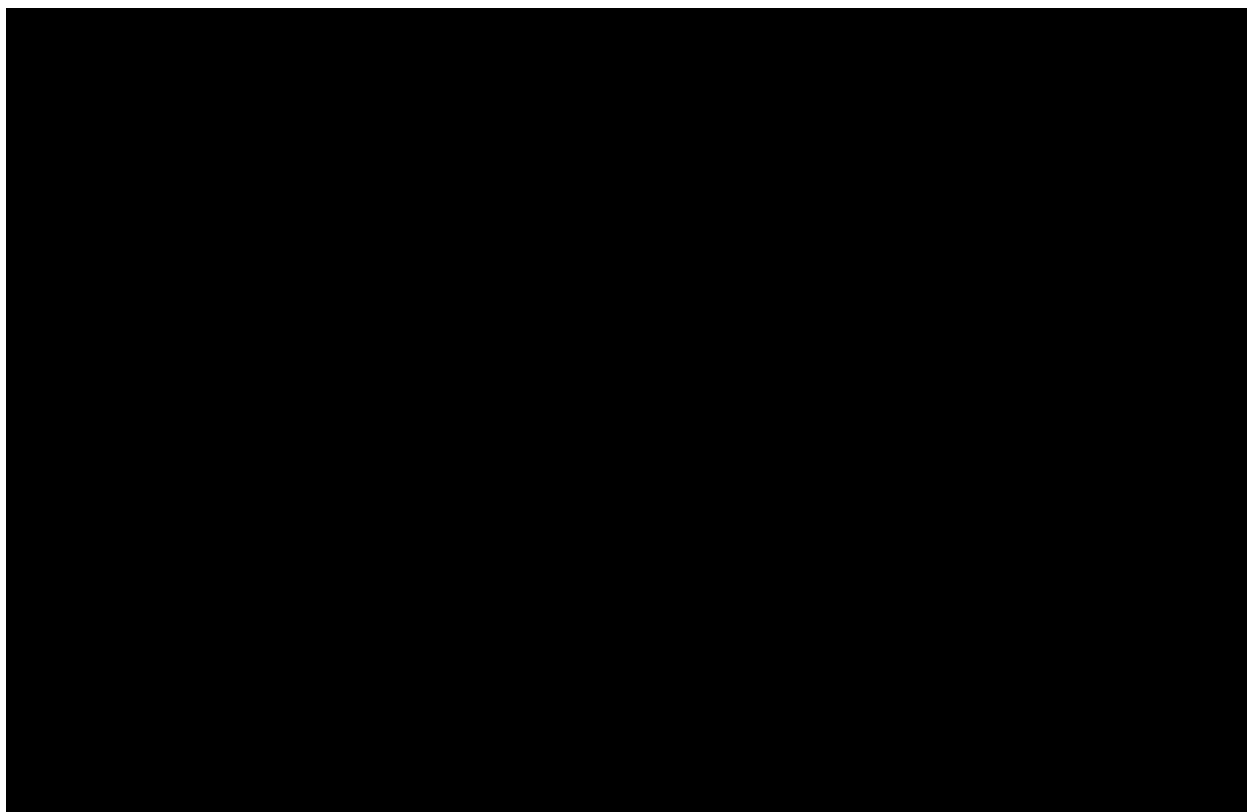
Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS



Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

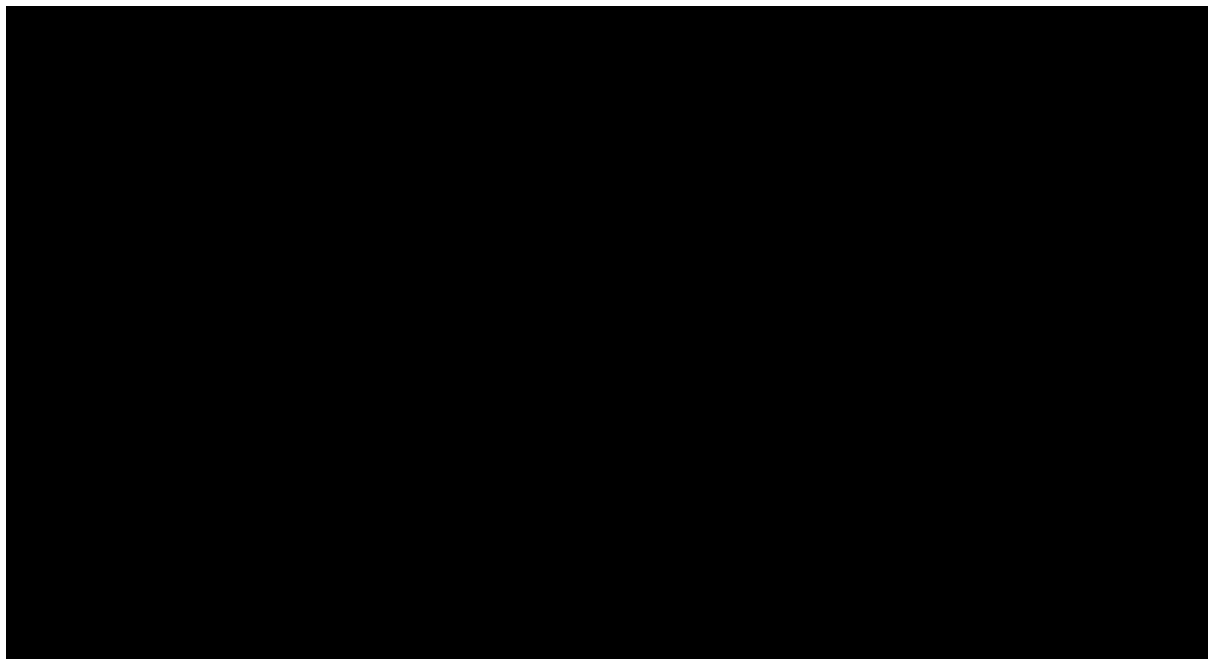


Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania ENZ+ADT vs APA+ADT mają następujące parametry:

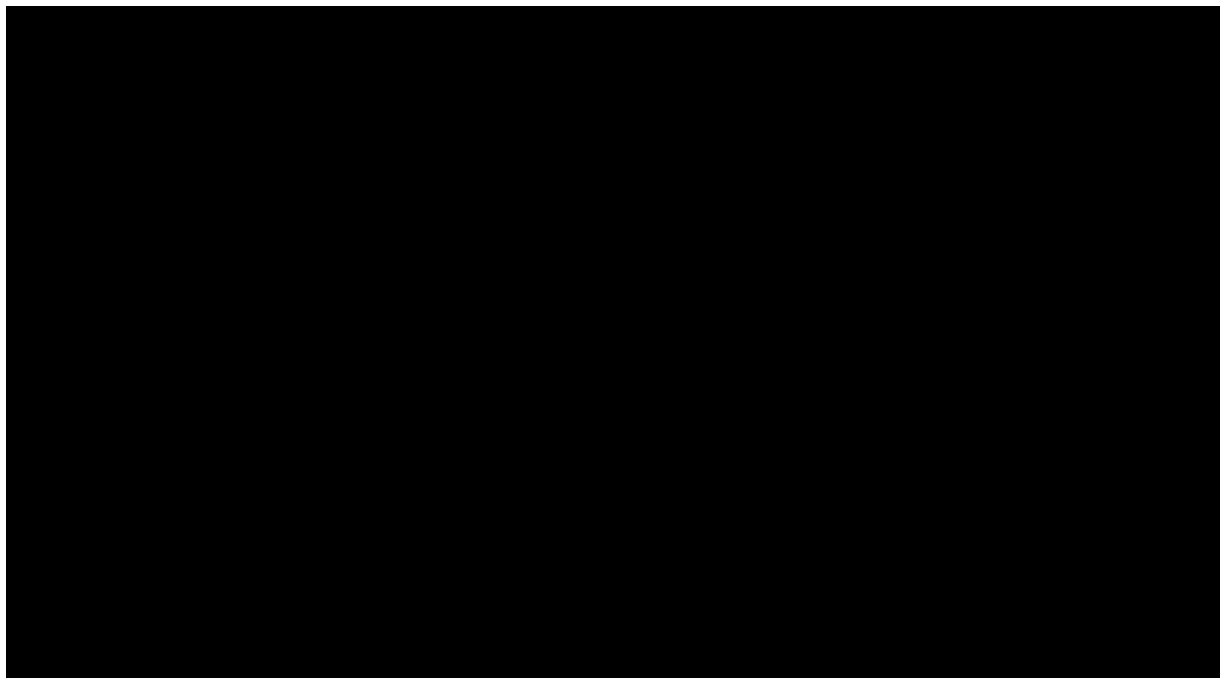


Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla ENZ+ADT vs RT+ADT – populacja LVD

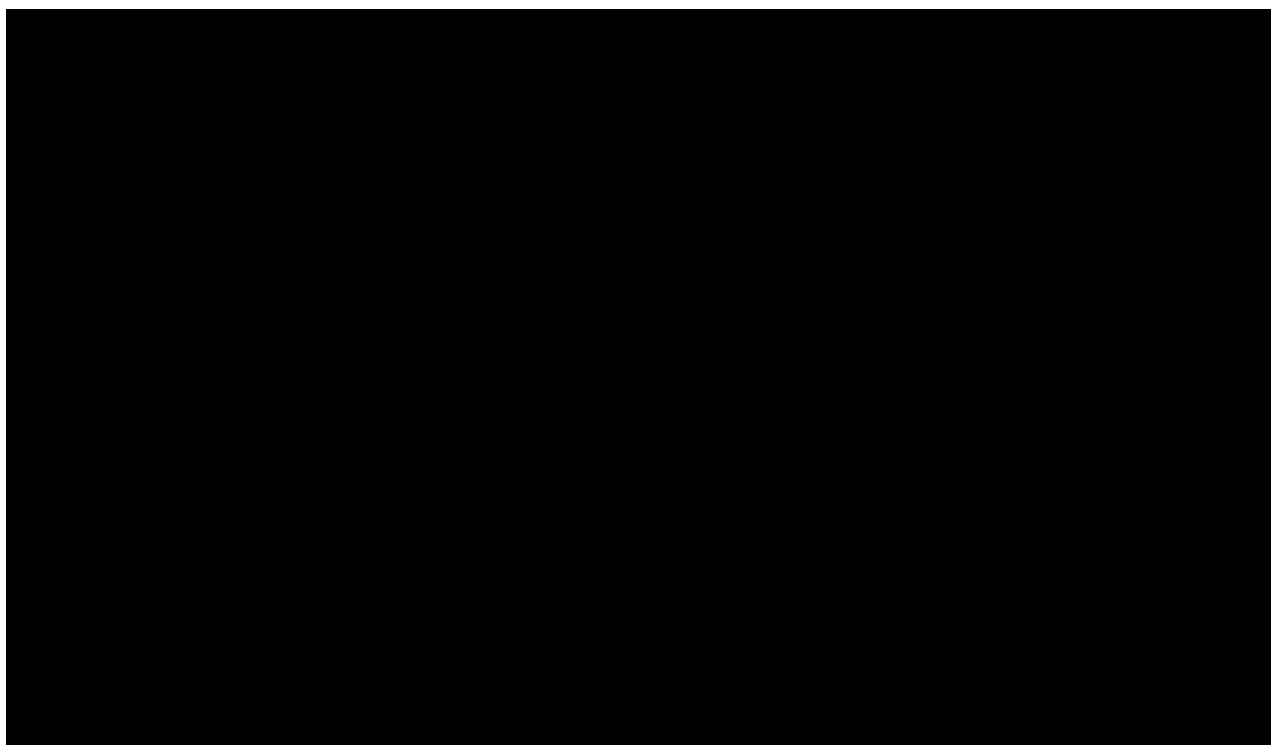
Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS



Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS



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



PODSUMOWANIE I WNIOSKI

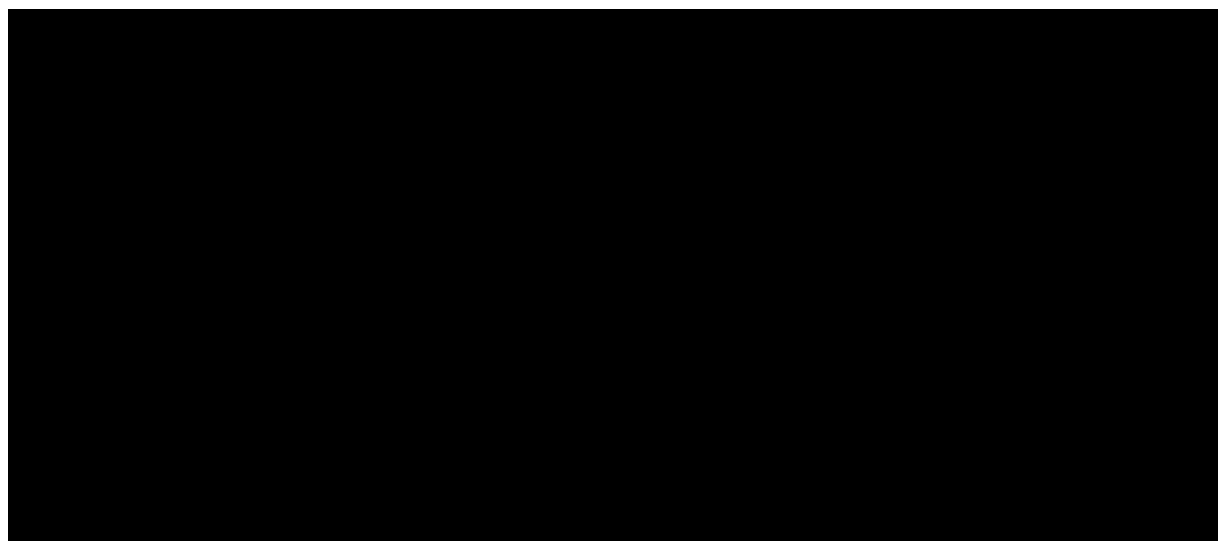
Rak prostaty jest aktualnie jednym z najważniejszych problemów zdrowia publicznego na całym świecie. W 2018 roku odnotowano 1,3 miliona nowych przypadków choroby oraz 359 000 zgonów z tego powodu. Jest to najpowszechniej występujący nowotwór u mężczyzn w ponad połowie krajów świata (105 z 185) i w 43 krajach jest główną przyczyną zgonów w tej grupie [Carlsson 2020]. W Polsce rak gruczołu krokowego pozostaje najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn oraz jest drugą, po raku płuca, najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych [KRN 2023].

Rak prostaty we wczesnych etapach rozwoju przebiega bezobjawowo. W momencie wystąpienia pierwszych objawów choroba jest już zaawansowana, co skutkuje niepomyślnymi rokowaniami dotyczącymi przeżycia chorego [Carlsson 2020].

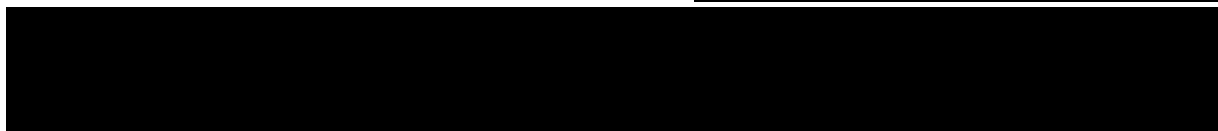
Występowanie przerzutów podczas wstępnego rozpoznania raka prostaty jest klasyfikowane jako nowo zdiagnozowany mHSPC [Hall 2019]. U chorych mogą również wystąpić przerzuty po nawrocie po leczeniu miejscowym [Ng 2020].

Objawy raka prostaty z przerzutami obejmują między innymi ból kości, zmęczenie i powikłania ze strony układu moczowego. Istotnym aspektem choroby jest jej oddziaływanie na psychikę chorego, zarówno w trakcie diagnozy, jak i później, podczas progresji choroby oraz trwania leczenia. Samo leczenie obarczone jest znacznym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych wpływających istotnie na codzienne funkcjonowanie chorego. Do najpowszechniej występujących zalicza się zmęczenie, objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz zaburzenia funkcji seksualnych. Obciążenie chorobą i działania niepożądane związane z podjętym leczeniem oznaczają, że mężczyźni z mHSPC często doświadczają obniżenia jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQL) [Hall 2019].

Terapia deprivacją androgenów (ADT) jest standardem leczenia mHSPC od około 80 lat. Zazwyczaj prowadzi do szybkiego zmniejszenia masy guza, złagodzenia bólu i obniżenia poziomu antygenu specyficznego dla prostaty (PSA) w surowicy. Deprivacja androgenów może być przeprowadzona poprzez kastrację chirurgiczną (orchiectomię) lub farmakologiczną. Skuteczność terapii ADT jest bardzo zróżnicowana, u części chorych następuje zgon w czasie 2 lat od podjęcia leczenia, natomiast część chorych leczonych terapią deprivacji androgenów przeżywa ponad 10 lat [Francini 2018, Hall 2019]. Ponadto terapia ADT obarczona jest szkodliwym wpływem na układ kostny, powodując zmniejszenie gęstości masy kostnej. Utrata gęstości kości zwiększa ryzyko osteoporozy i złamań, co w konsekwencji obniża sprawność fizyczną, prowadząc do utraty zdolności motorycznej chorego, a to z kolei w istotny sposób wpływa na obniżenie jakości życia związanej ze zdrowiem [Mottet 2014].



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



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

Finansowanie enzalutamidu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu zapewni polskim chorym najlepszy standard leczenia biorąc pod uwagę udowodnioną efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa enzalutamidu 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 użyteczności kosztowej stosowania w Polsce enzalutamidu (Xtandi™) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na:

- hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami z dużą objętością choroby z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu;
- hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami z małą objętością choroby.

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

POPULACJA	<p>Dorośli mężczyźni chorzy na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dużą objętością choroby (ang. <i>high volume disease</i>, HVD) – z przeciwwskazaniami do docetakselu i octanu abirateronu, • małą objętością choroby (ang. <i>low volume disease</i>, LVD). <p>Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym <i>Programie Lekowym</i>.</p>
INTERWENCJA	<ul style="list-style-type: none"> • enzalutamid (ENZ)
KOMPARATOR/Y	<ul style="list-style-type: none"> • terapia deprivacją androgenów (ADT): goserelina, leuprorelina, tryptorelina, degarelik – w populacji z chorobą o dużej objętości z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu, • octan abirateronu (ABI) – w populacji z chorobą o małej objętości, • apalutamid (APA) – w populacji z chorobą o małej objętości, • radioterapia (RT) – w populacji z chorobą o małej objętości.
WYNIKI	<ul style="list-style-type: none"> • koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN), • efekty zdrowotne mierzono za pomocą: <ul style="list-style-type: none"> ○ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn [*Analiza kliniczna*].

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

2. Strategia analityczna

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

Wyniki użyteczności kosztowej prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono wartość progową ceny technologii wnioskowanej (gwarantującą użyteczność 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. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a ADT [REDAKTOWANE] oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). Technika ta pozwala na uchwycenie całej ścieżki leczenia chorych i wykazanie różnic kosztowych oraz zdrowotnych (skuteczność leczenia) generowanych w dłuższej perspektywie. 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*.

Należy podkreślić, iż nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz w §5 ust. 6 pkt 2 i 3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*, *Analiza kliniczna* zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości technologii wnioskowanej nad komparatorem (ADT) – badania *ARCHES* i *ENZAMET*.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA wartość progowa ceny 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 63 460 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **190 380 PLN**.

5. Modelowanie

W celu porównania użyteczności kosztowej stosowania ENZ+ADT vs ADT (populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI), ENZ+ADT vs ABI+ADT (populacja LVD), ENZ+ADT vs APA+ADT (populacja LVD) oraz ENZ+ADT vs RT+ADT (populacja LVD) w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich niejednorodny model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

5.1. 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 uwzględnic należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

Populacja chorych w modelu odzwierciedla kohortę z badania klinicznego *ARCHES*, które obejmowało chorych z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. Średni wiek wejściowy w modelu to 70 lat. W modelu uwzględniono także odsetki chorych ze względu na płeć w celu uzyskania informacji na temat ogólnej śmiertelności oraz określono średnie wartości parametrów związanych z masą i powierzchnią ciała w celu uzyskania informacji na temat kosztów stosowania poszczególnych terapii. Początkową charakterystykę chorych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Początkowa charakterystyka chorych w modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek początkowy (lata)	70	Badanie <i>ARCHES</i>
Średnia masa ciała (kg)	81,26	Badanie <i>ARCHES</i>
BSA (m ²)	2,01	<i>NICE TA391</i>

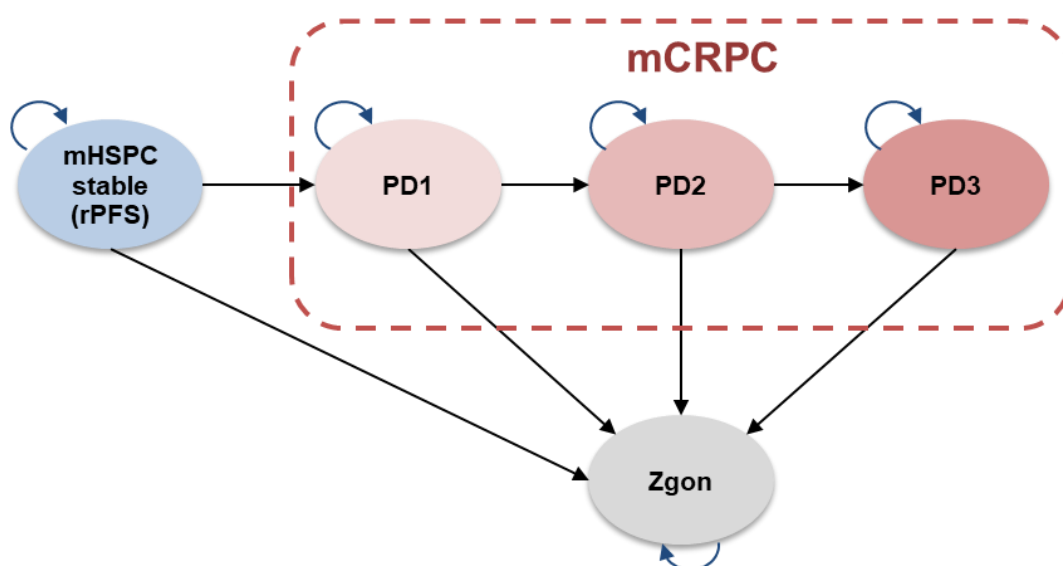
W modelu uwzględniono trzy stany:

1. przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS) – choroby na przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego (mHSPC);
2. progresja choroby, w ramach której rozważano 3 podstany:
 - PD1 – choroby na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (1 linia leczenia);
 - PD2 - choroby na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (2 linia leczenia);
 - PD3 - choroby na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (3 linia leczenia);
3. zgon (ZGON).

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 rPFS. W stanie rPFS chory może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby (wówczas przechodzi do stanu PD) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON). W stanie tym chorzy z populacji HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI leczeni są za pomocą ENZ lub ADT. Natomiast chorzy z populacji LVD w stanie rPFS stosują ENZ, ABI, APA bądź RT.

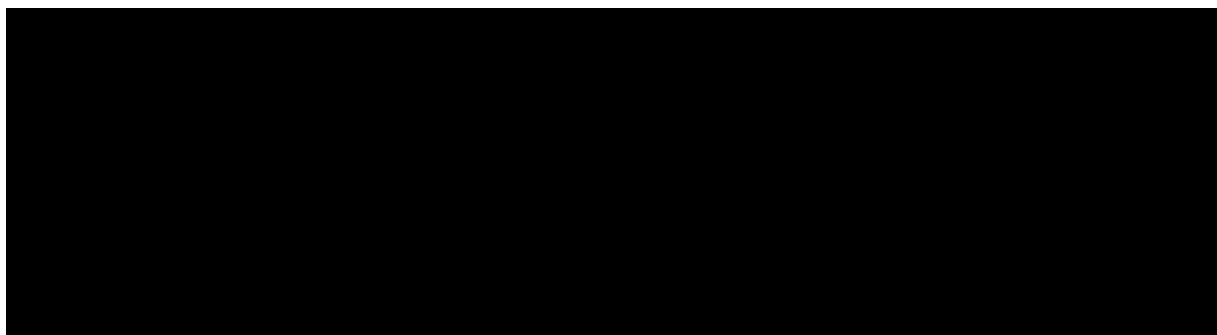
Stan PD jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Chory może trafić do stanu PD ze stanu rPFS. W ramach modelu przyjęte zostało założenie, iż progresja choroby jest nieodwracalna. Chorzy po progresji choroby ze stanu rPFS do stanu PD nie mogą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

Ponadto, stan PD podzielony jest na 3 dodatkowe stany. PD1, jest to stan, do którego trafiają chorzy, u których nastąpiła progresja do opornej na kastrację postaci choroby i stosują pierwszą linię leczenia po progresji. Stan PD2 stanowi drugą linię leczenia chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. Kolejnym stanem jest stan PD3 czyli trzecia linia leczenia chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. Wybór terapii na poszczególnych liniach leczenia w stanie mCRPC (PD1, PD2, PD3) uzależniony jest od wcześniejszego leczenia jakie stosował chory.

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 rPFS oraz PD.

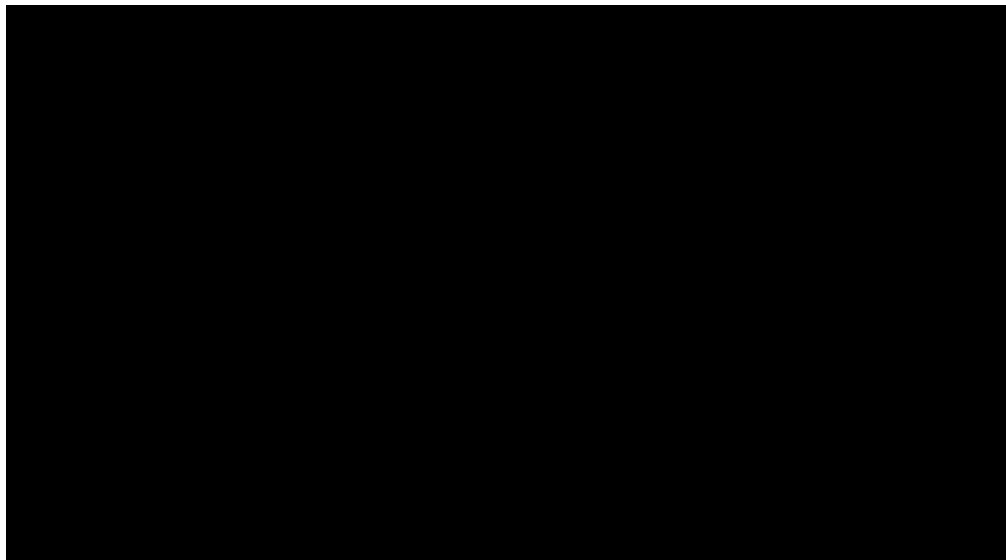
W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.3.

Z kolei sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami opisano w rozdziale 5.2.



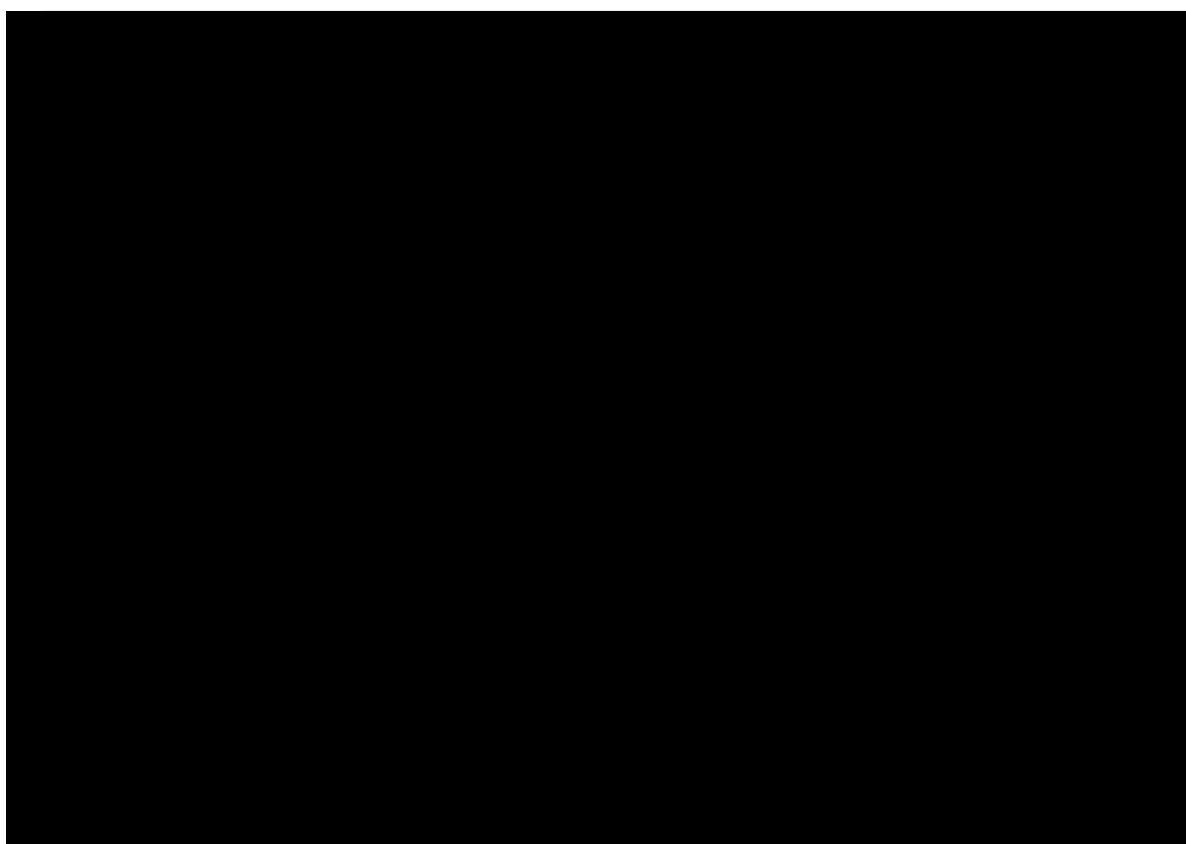
Rysunek 2.

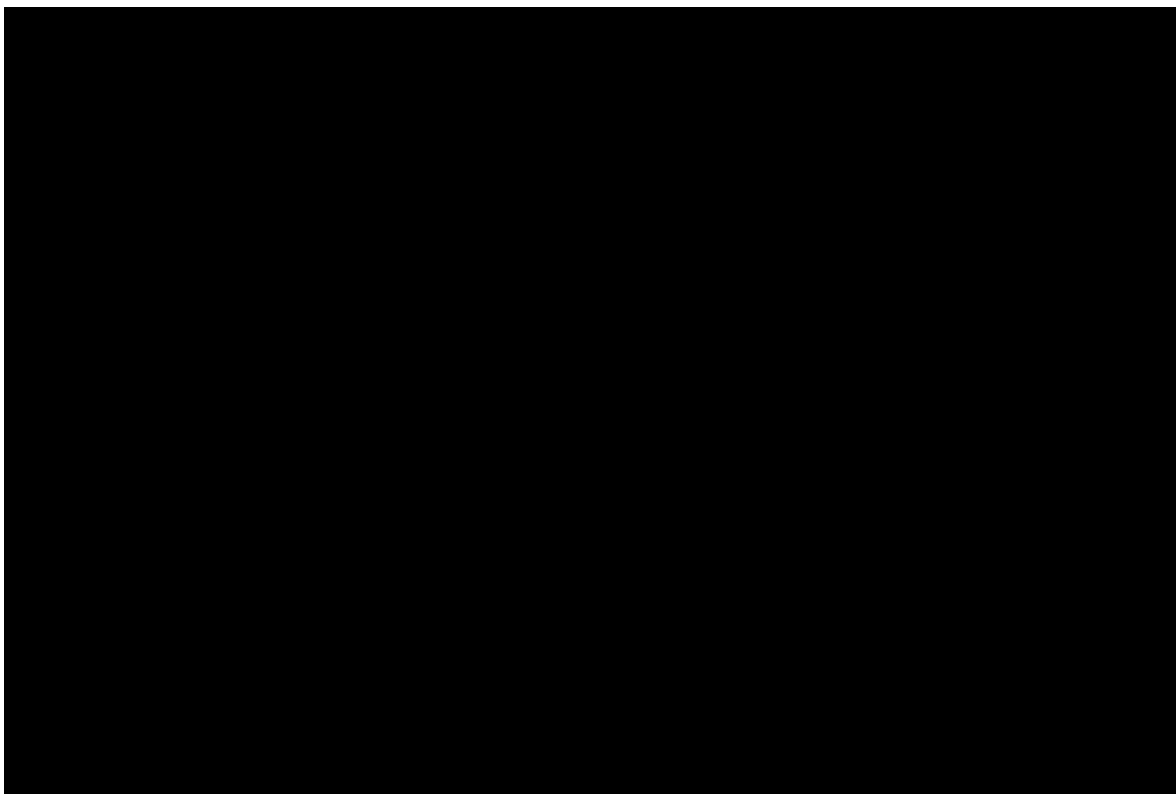
Ścieżka leczenia chorego z populacji HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI stosującego w stanie mHSPC ADT lub ENZ

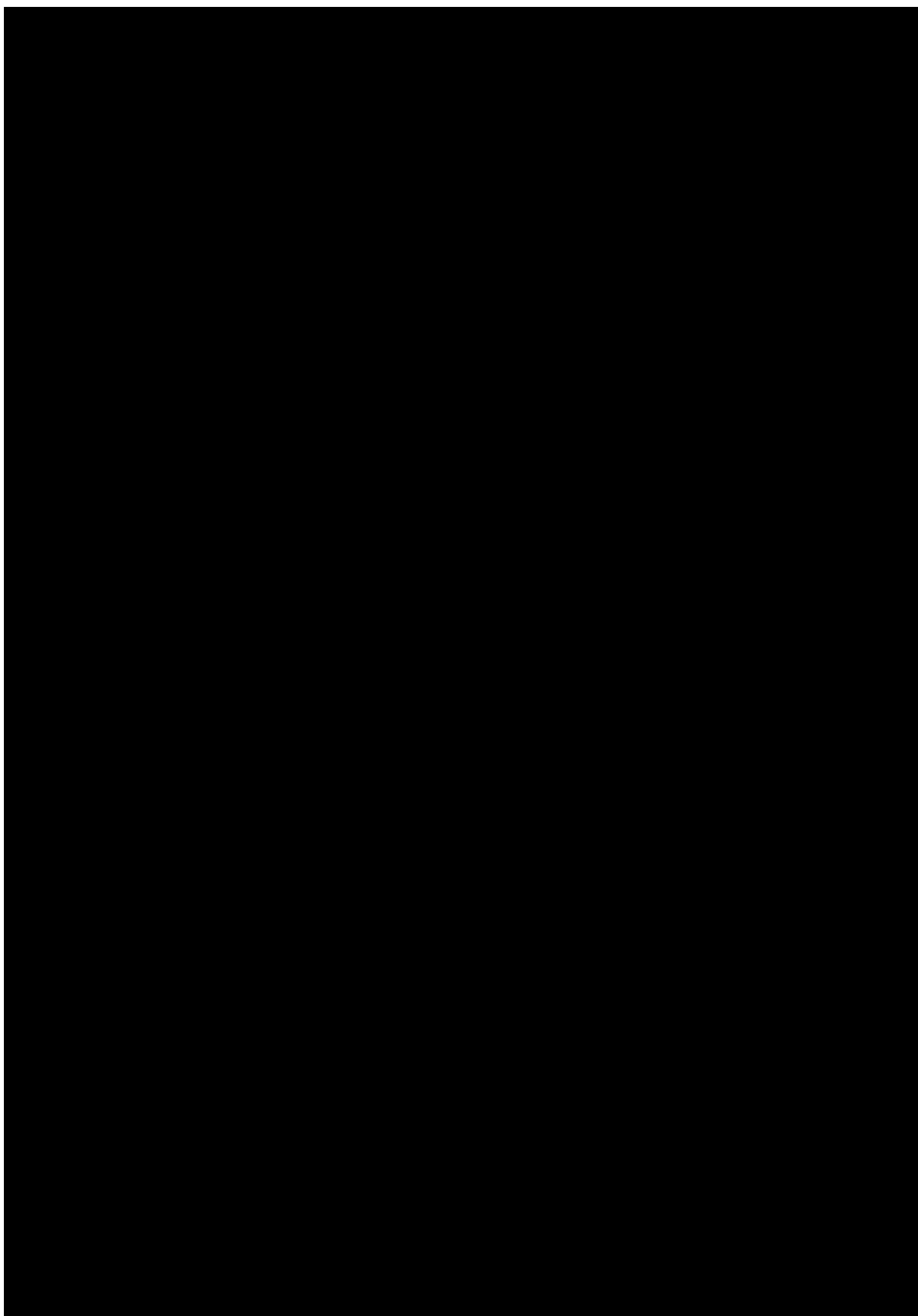


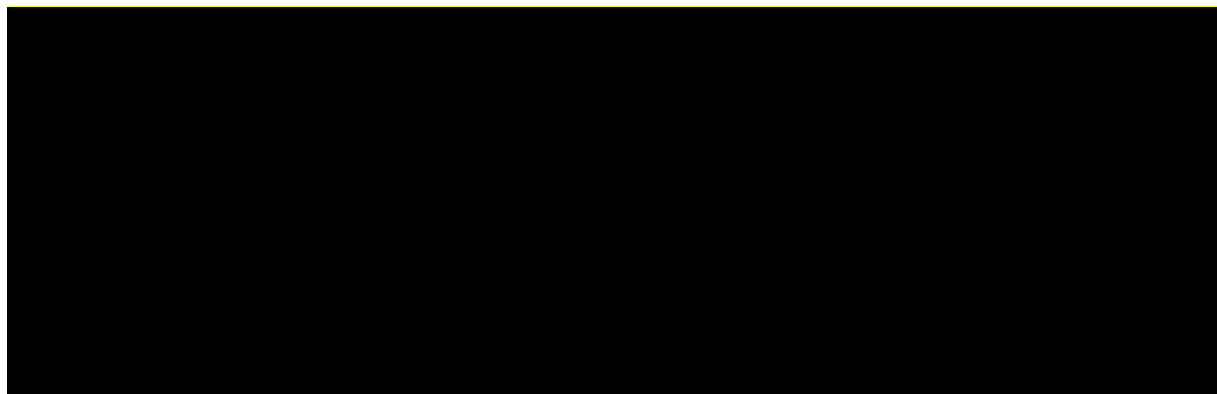
Rysunek 3.

Ścieżka leczenia chorego z populacji LVD stosującego w stanie mHSPC ENZ, ABI, APA lub RT

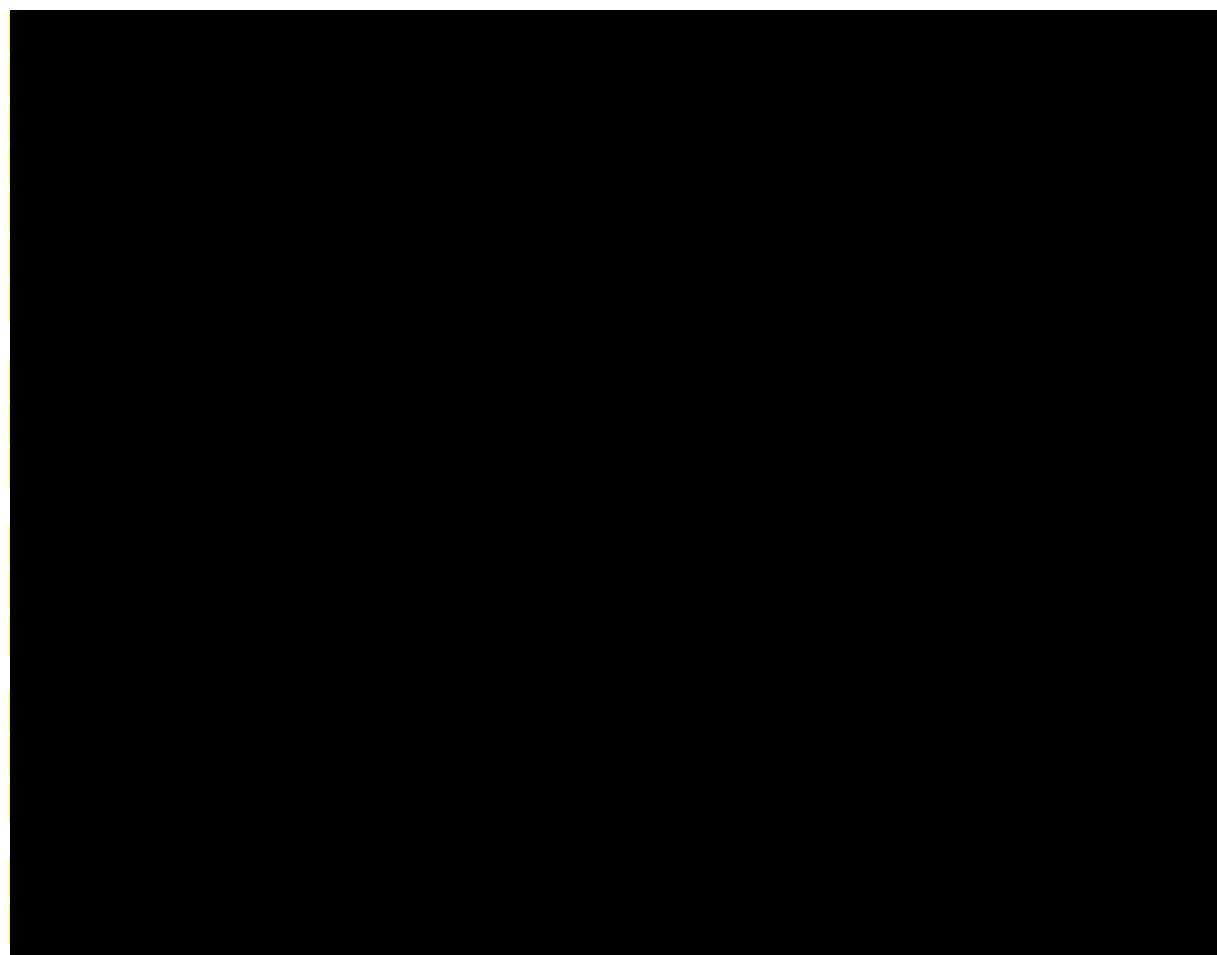








5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu



5.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 5.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

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

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

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badań: *ARCHES* oraz *AFFIRM*. W analizie wrażliwości wykorzystano użyteczności prezentowane w publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego: *Murasawa 2019, Färkkilä 2013, Wolff 2012, Saad 2022, Lloyd 2015, Sandblom 2004, Wang 2022* i *Clarke 2022*. Nie odnaleziono polskich danych przedstawiających wyniki użyteczności chorych dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W związku z powyższym zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wykorzystano dane dotyczące użyteczności pochodzące z zagranicznych źródeł w tym z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia chorych. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych. Na podstawie danych z powyższych publikacji utworzono 4 zestawy danych wejściowych odnośnie jakości życia. W przypadku braku wszystkich stanów w jednej publikacji, połączono dane z dwóch publikacji (zestaw 1, 2 i 3) bądź trzech publikacji (zestaw 4), najbardziej zbieżne pod względem zakresu wyników. Dane uwzględnione w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Użyteczności w analizie podstawowej i analizie wrażliwości

Stan w modelu	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości			
	Populacja high volume	Populacja low volume	Populacja high volume i low volume			
			Zestaw 1: <i>Murasawa 2019</i> i <i>Färkkilä 2013</i>	Zestaw 2: <i>Wolff 2012, Saad 2022</i>	Zestaw 3: <i>Lloyd 2015</i> i <i>Sandblom 2004</i>	Zestaw 4: <i>Wang 2022, Clarke 2022</i> i <i>Sandblom 2004</i>
mHSPC						
PD1						
PD2						
PD3						
End of life						

Wartości użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej oraz testowane w ramach analizy wrażliwości przedstawiono również w rozdziale 7.

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

5.4. Horyzont czasowy w modelu

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

W ramach niniejszej analizy horyzont czasowy został określony jako 20-letni. Należy podkreślić, iż taki horyzont czasowy uwzględniony został również w analizie kosztów-użyteczności opisaney w publikacji *Zhang 2021* włączonej do przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą. W analizie tej 20-letni horyzont czasowy uznany został za dożywotni. Ponadto w analizie wrażliwości testowano wartości arbitralne dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku.

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

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia użyteczności kosztowej (jest to dokładanie sytuacji, 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].

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

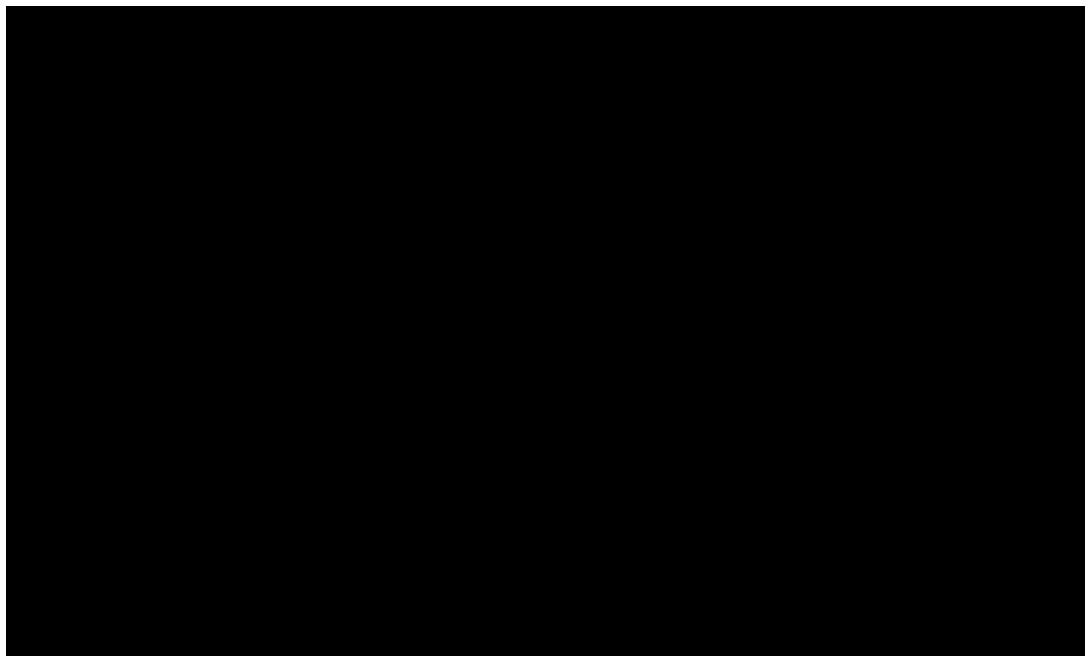
Chociaż terapia chorego najczęściej kończy się w okresie progresji (tu przestajemy naliczać koszt terapii podstawowej), to jednak opóźnienie tej progresji względem komparatorów będzie miało istotny wpływ na dalszy przebieg procesu terapeutycznego i stan kliniczny chorego (wszystkie kolejne zdarzenia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

Podsumowując, należy podkreślić, 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.

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

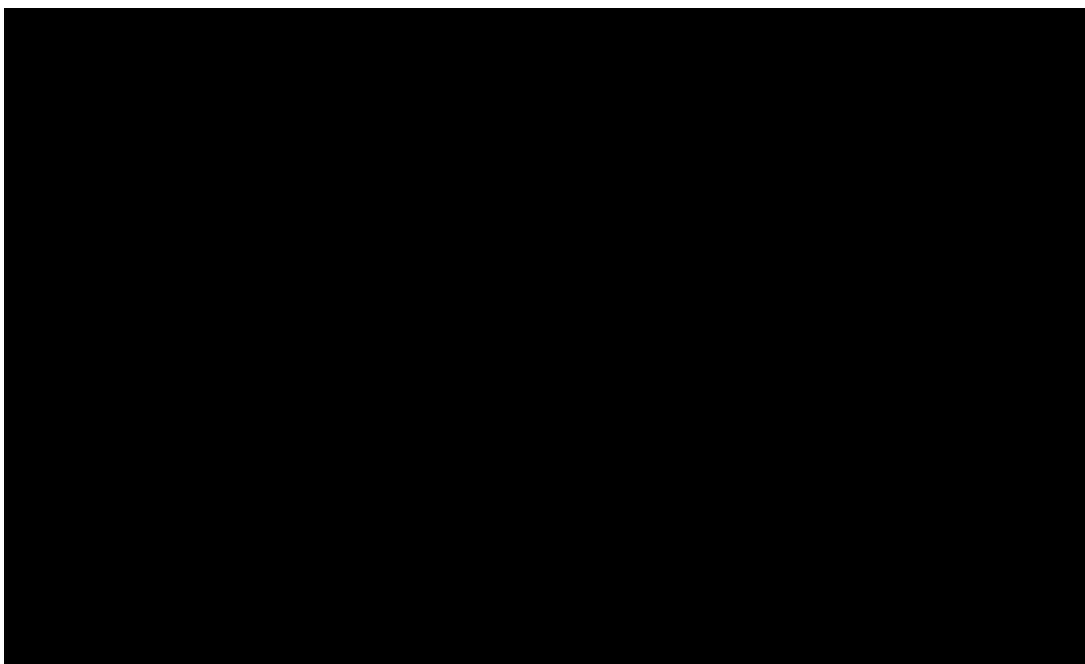
Rysunek 4.

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



Rysunek 5.

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

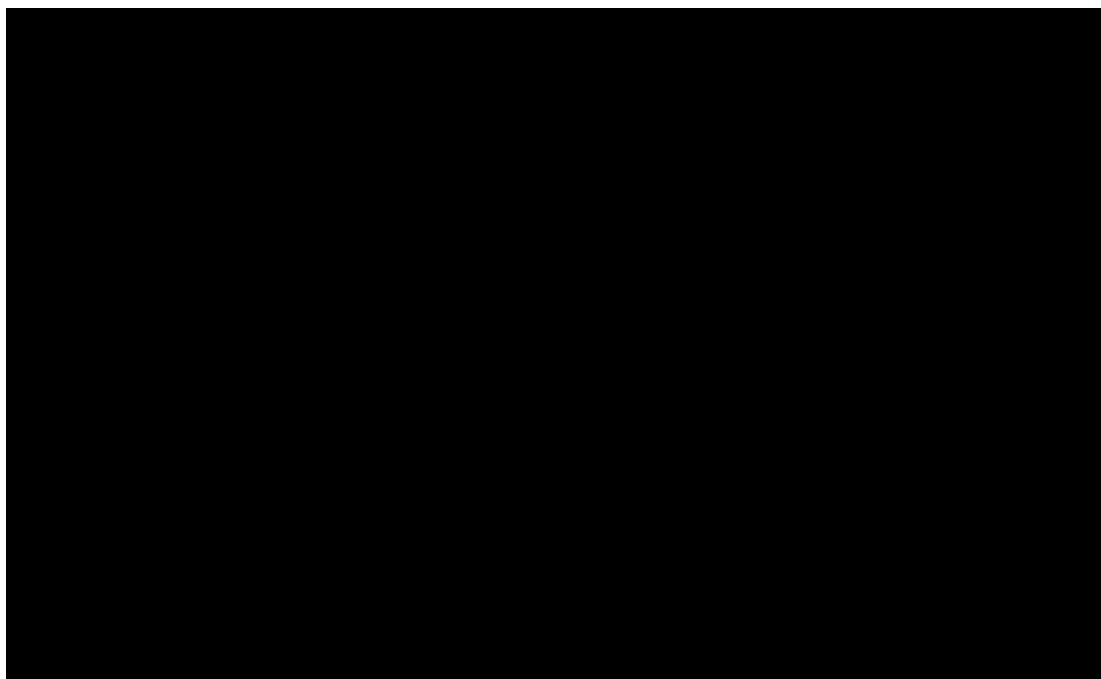


Przedstawione powyżej dane dla populacji chorych mHSPC z dużą oraz małą objętością choroby stanowią łączne wyniki z badania *ARCHES* i *ENZAMET* i uwzględniono je w analizie podstawowej,

gdyż definicja punktu końcowego „przeżycie całkowite” w obu powyższych badaniach jest porównywalna. W ramach dyskusji (rozdział 14.) przedstawiono wyniki analizy dla wariantu, w którym dane KM dla punktu końcowego OS w populacji HVD i LVD pochodzą osobno z badania *ARCHES* lub *ENZAMET*. W modelu dane KM stanowią podstawową informację wykorzystaną do modelowania krzywych parametrycznych OS chorych stosujących ENZ oraz ADT.

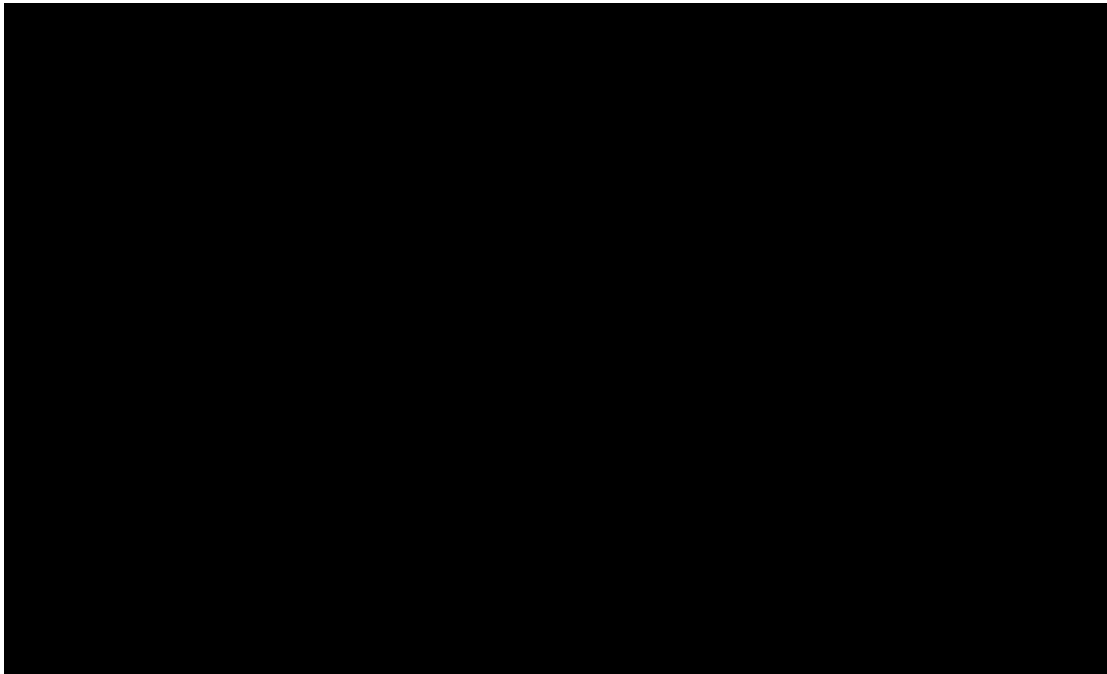
Rysunek 6.

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



Rysunek 7.

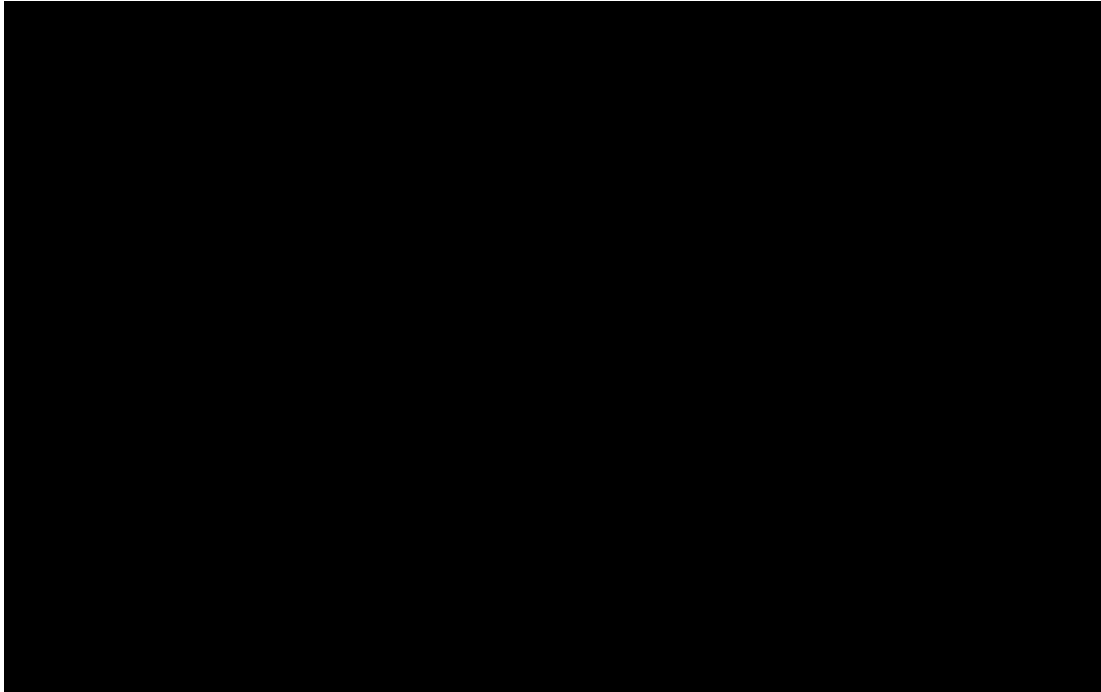
Krzywa KM dla ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych – populacja chorych z dużą objętością choroby



W populacji chorych z dużą objętością choroby, tj. populacji, w której ENZ porównano z ADT, wykorzystano rozkład log-logistyczny, charakteryzujący się najlepszym dopasowaniem do danych, również pod względem wizualnym. Pozostałe warianty rozkładów były testowane w ramach analizy wrażliwości.

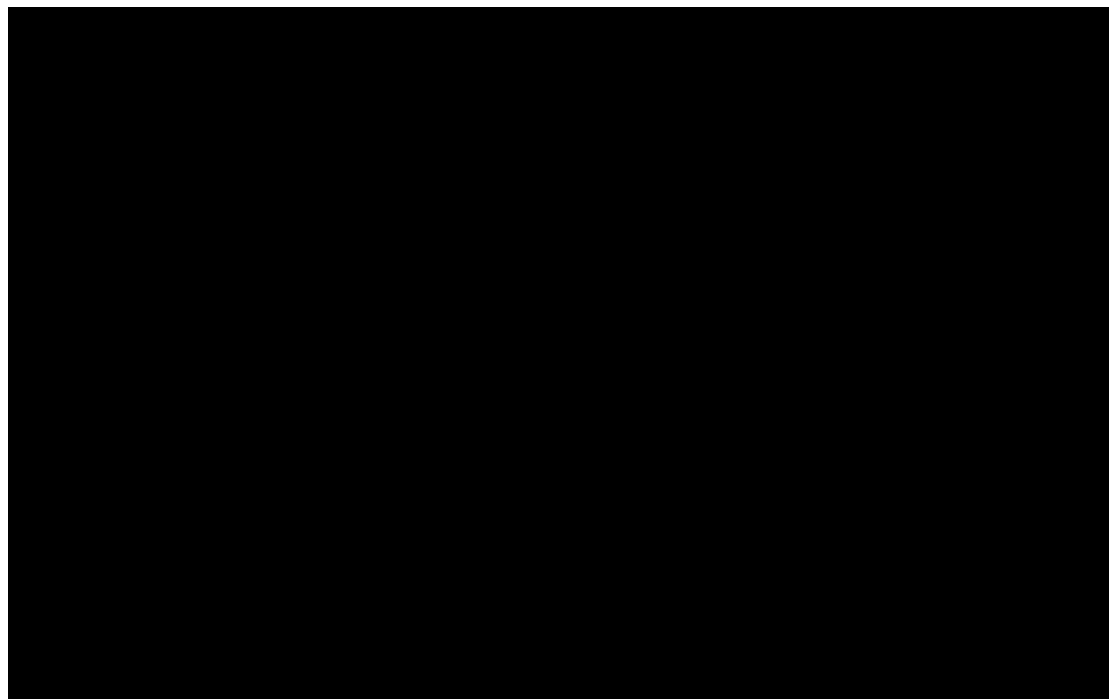
Rysunek 8.

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



Rysunek 9.

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

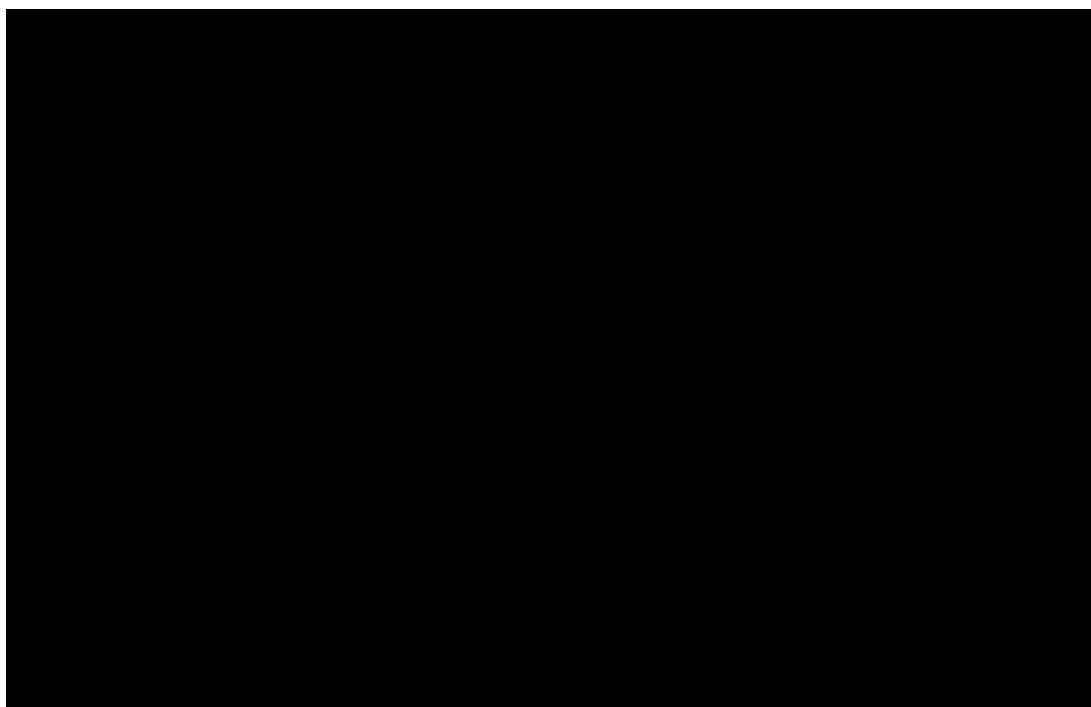


Krzywe OS dla pozostałych komparatorów: ABI, APA i RT zostały odtworzone z odpowiadającej populacji chorych z małą objętością choroby krzywej z ramienia ADT z uwzględnieniem wartości HR uzyskanych na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej (ADT stanowiło referencję dla wyników HR), której wyniki przedstawiono w rozdziale 15.3.

Poniższy wykres prezentuje krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych w ramieniu ABI, APA i RT w populacji chorych z małą objętością choroby. Dodatkowo na poniższym wykresie przedstawiono krzywe dopasowane do danych KM z ramienia ENZ oraz ADT dla rozkładu uwzględnionego w analizie podstawowej: w populacji chorych z małą objętością choroby wykorzystano rozkład log-logistyczny, charakteryzujący się najlepszym dopasowaniem do danych, również pod względem wizualnym. Pozostałe warianty rozkładów były testowane w ramach analizy wrażliwości.

Rysunek 10.

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



*ADT przedstawione jako ramię referencyjne

W sytuacji gdy przeżycie całkowite chorych było wyższe niż w populacji generalnej uwzględniano śmiertelność określoną na podstawie tablic trwania życia publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS), w których przedstawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej w zależności od wieku [*Tablice trwania życia*].

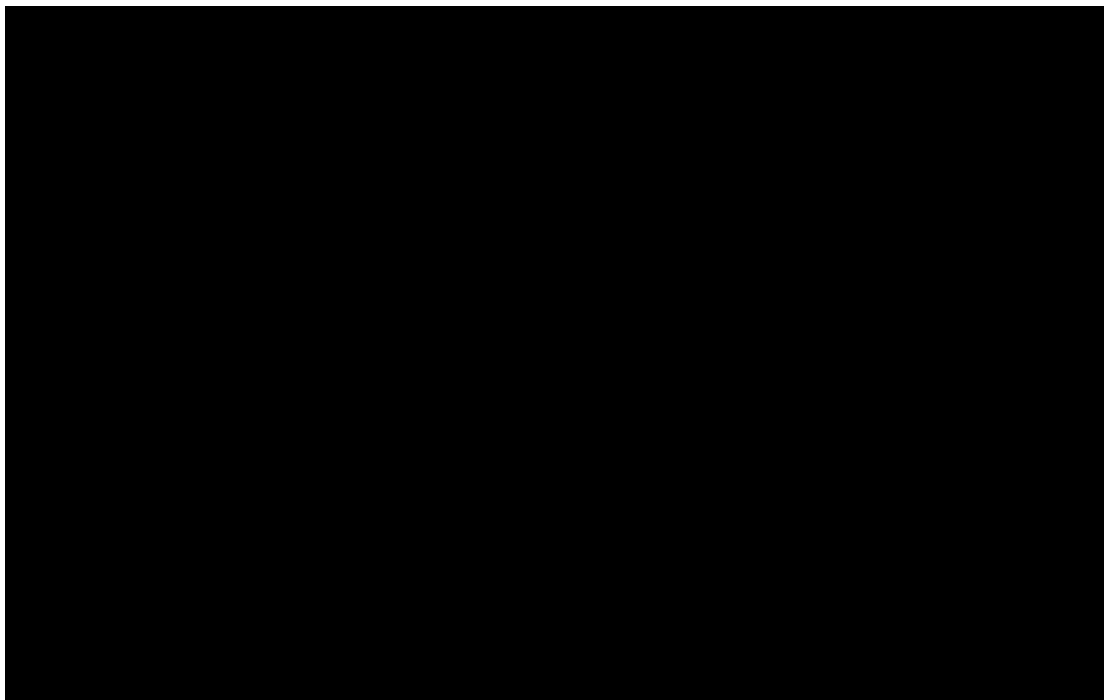
5.5. Czas przeżycia wolny od radiologicznych cech progresji choroby – rPFS

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

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

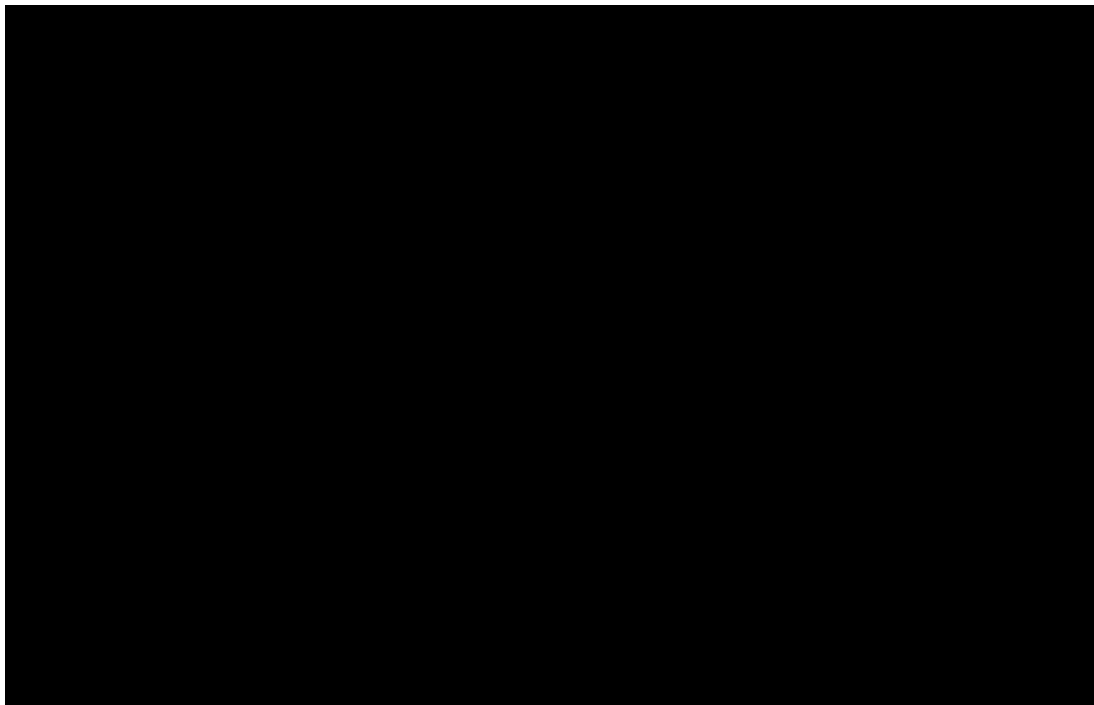
Rysunek 11.

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



Rysunek 12.

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

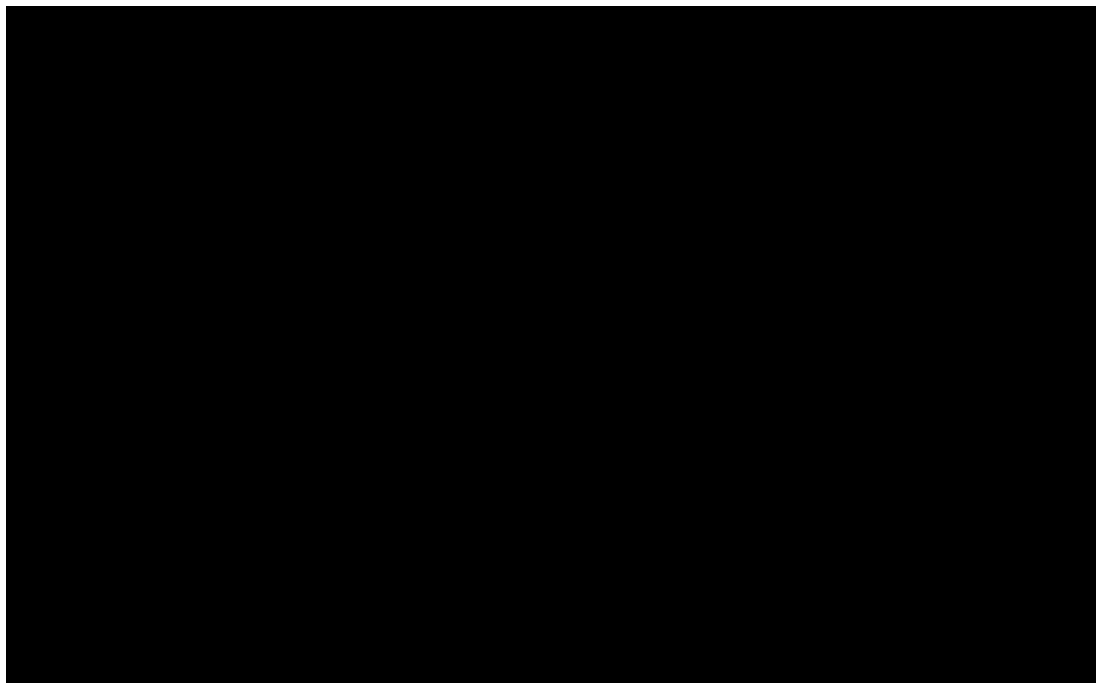


Przedstawione powyżej dane dla populacji chorych z dużą oraz małą objętością choroby pochodzą z badania *ARCHES*, gdyż definicja punktu końcowego „przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby” jest standardowo akceptowaną definicją PFS w praktyce klinicznej.

W ramach dyskusji (rozdział 14.) przedstawiono wyniki analizy dla wariantu, w którym dane KM dla punktu końcowego PFS w populacji HVD i LVD pochodzą z badania *ENZAMET* lub stanowią łączne wyniki z badania *ARCHES* i *ENZAMET*. W modelu dane KM stanowią podstawową informację wykorzystaną do modelowania krzywych parametrycznych rPFS chorych stosujących ENZ oraz ADT.

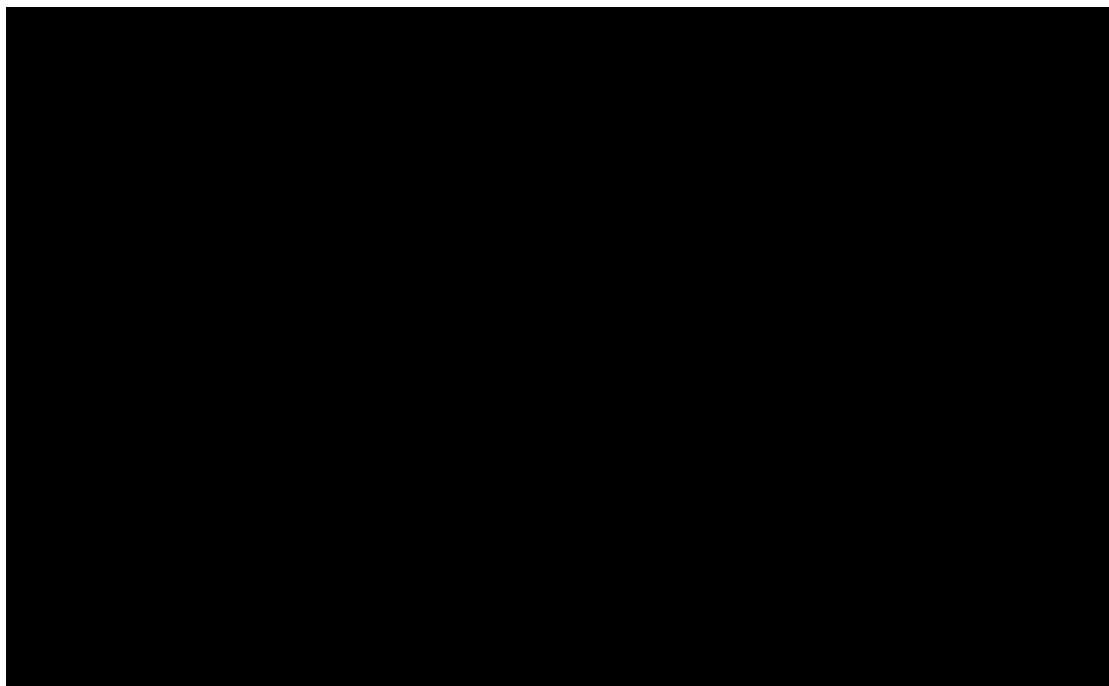
Rysunek 13.

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



Rysunek 14.

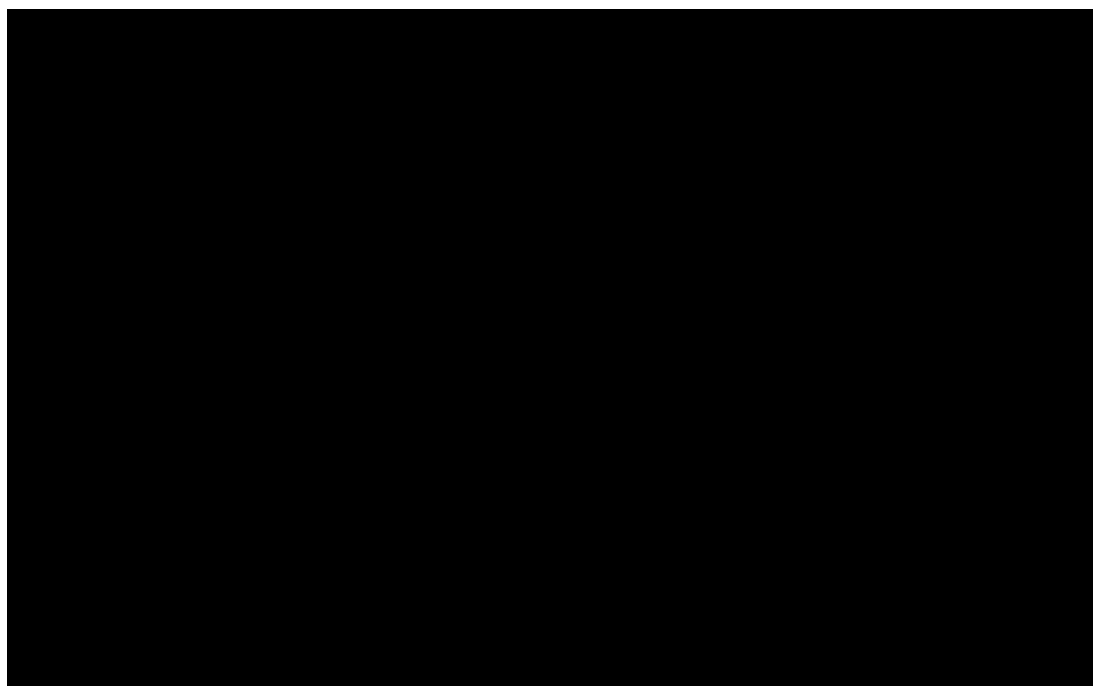
Krzywa KM dla ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – populacja chorych z dużą objętością choroby



W populacji chorych z dużą objętością choroby, tj. populacji, w której ENZ porównano z ADT, wykorzystano rozkład log-normalny, charakteryzujący się bardzo dobrym dopasowaniem do danych, a pod względem wizualnym najlepszym dopasowaniem. Pozostałe warianty rozkładów były testowane w ramach analizy wrażliwości.

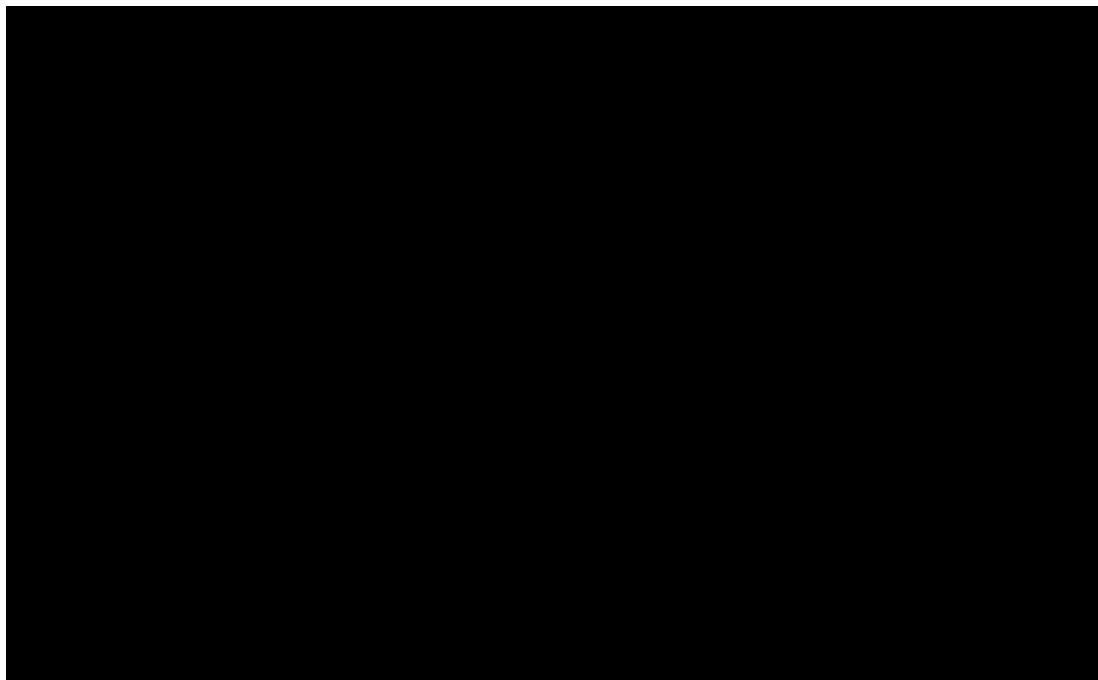
Rysunek 15.

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



Rysunek 16.

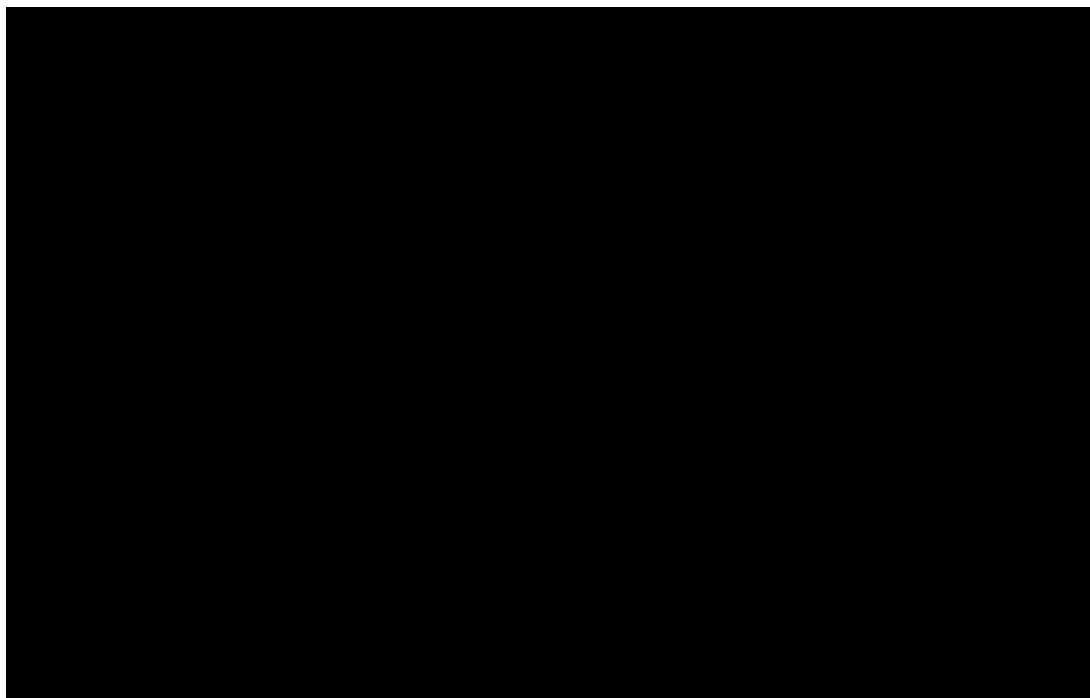
Krzywa KM dla ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – populacja chorych z małą objętością choroby



Krzywe rPFS dla pozostałych komparatorów: ABI, APA i RT zostały odtworzone z odpowiadającej populacji chorych z małą objętością choroby krzywej z ramienia ADT z uwzględnieniem wartości HR uzyskanych na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej (ADT stanowiło referencję dla wyników HR), której wyniki przedstawiono w rozdziale 15.3. Poniższy wykres prezentuje krzywe KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w ramieniu ABI, APA i RT w populacji chorych z małą objętością choroby. Dodatkowo na poniższym wykresie przedstawiono krzywe dopasowane do danych KM z ramienia ENZ oraz ADT dla rozkładu uwzględnionego w analizie podstawowej: w populacji chorych z małą objętością choroby wykorzystano rozkład Weibulla, charakteryzujący się bardzo dobrym dopasowaniem do danych, a pod względem wizualnym najlepszym dopasowaniem. Pozostałe warianty rozkładów były testowane w ramach analizy wrażliwości.

Rysunek 17.

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



*ADT przedstawione jako ramię referencyjne

5.6. 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.

6. Analiza kosztów

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

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

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

- koszty leków;
- koszty kolejnych linii leczenia;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia (w tym koszt podania leków);
- koszty opieki paliatywnej i terminalnej;
- koszty leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

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

6.1. Koszt leków

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

6.1.1. Dawkowanie leków

ENZALUTAMID

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xtandi™* określono, że w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn enzalutamid podawany jest w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej 160 mg (cztery tabletki powlekane po 40 mg). W leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami dawka enzalutamidu jest taka sama, tj. jednorazowa dawka dobowa wynosi 160 mg (cztery tabletki powlekane po 40 mg). Powyższe dawkowanie przyjęto w analizie podstawowej. W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki wpływa przyjęcie dawkowania enzalutamidu w stadium mHSPC na podstawie danych z badania *ARCHES*, tj. ██████¹ mg.

DEPRYWACJA ANDROGENOWA

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

W danym wskazaniu, powyższe substancje są obecnie refundowane w ramach *Wykazu leków refundowanych* i wydawane są świadczeniobiorcom, którzy ukończyli 65. rok życia bezpłatnie a w przypadku chorych poniżej 65 roku życia za odpłatnością ryczałtową. Dawkowanie leuproreliny, tryptoreliny i gosereliny ustalono na podstawie ChPL poszczególnych leków [*ChPL Eligard®*, *ChPL Leuprostin®*, *ChPL Librex®*, *ChPL Diphereline SR®*, *ChPL Reseligo®*, *ChPL Xanderla®*, *ChPL Xanderla LA®*, *ChPL Zoladex®*, *ChPL Zoladex LA®*], natomiast DDD degareliksu przyjęto na podstawie *Dawkowania WHO degareliks*.

OCTAN ABIRATERONU

Na podstawie *ChPL Abiraterone Sandoz®* określono, że zarówno w leczeniu chorych na mHSPC oraz mCRPC, zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1 000 mg przyjmowane raz na dobę. Ponadto w leczeniu chorych na mHSPC oraz mCRPC zaleca się stosowanie prednizonu lub prednizolonu w skojarzeniu z octanem abirateronu. Dawkowanie tego kortykosteroidu przedstawiono w rozdziale 6.3.

1 ██████

APALUTAMID

Zgodnie z *Programem lekowym leczenia raka gruczołu krokowego* oraz *ChPL Erleada®* zalecana dawka apalutamidu w leczeniu chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o małym obciążeniu przerzutami (LVD), wynosi 240 mg (cztery tabletki po 60 mg) i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 3.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

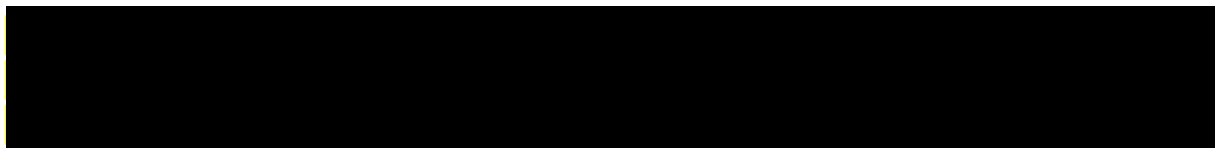
Substancja	Średnia dzienna dawka leku (mg)
Enzalutamid	160,00
Goserelinum	0,13
Leuprorelinum	Indywidualne dawkowanie dla każdego opakowania opracowane na podstawie zapisów ChPL dla analizowanych prezentacji tych leków.
Triptorelinum	0,12
Degarelixum	2,70
Abirateroni acetat	1 000,00
Apalutamidum	240,00

6.1.2. Ceny leków

ENZALUTAMID

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Xtandi™.

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



Dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym uwzględniono wycenę wnioskowanej technologii zgodną z dużą nowelizacją ustawy refundacyjnej (*DNUR*). Powyższy wariant analizy wrażliwości obejmuje również substancje uwzględnione w analizie, których wycena określona została wyłącznie na podstawie *Wykazu leków refundowanych* (olaparyb oraz deksametazon podawany dożylnie).

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje Tabela 9.

DEPRYWACJA ANDROGENOWA

Produkty, w których substancją aktywną są odpowiednio: goserelina, leuprorelina, tryptorelina lub degarelik są obecnie finansowane w aptece na receptę i wydawane świadczeniobiorcom, którzy ukończyli 65. rok życia bezpłatnie a w przypadku chorych poniżej 65 roku życia za odpłatnością ryczałtową.

Udziały rynkowe poszczególnych substancji uwzględnione w analizie oszacowano na podstawie liczby zrefundowanych DDD w okresie od stycznia do czerwca 2023 roku w oparciu o *dane refundacyjne NFZ*. Szczegółowe informacje na temat oszacowania tych wartości zebrane zostały w modelu będącym nieodłączną częścią niniejszej analizy.

Jako koszt poszczególnych opakowań leków przyjęto najniższą możliwą wycenę. W sytuacji gdy iloraz kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań za okres od stycznia do czerwca 2023 roku był wyższy od kosztu płatnika publicznego za opakowanie zgodnego z *Wykazem leków refundowanych*, wówczas wycenę przyjmowano w oparciu o *Wykaz leków refundowanych*. W przeciwnym wypadku koszt poszczególnych leków uwzględniono na podstawie *danych refundacyjnych NFZ*.

OCTAN ABIRATERONU

Octan abirateronu jest obecnie finansowany w ramach katalogu chemioterapii i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie podstawowej w wariantach z RSS uwzględniono koszt octanu abirateronu na podstawie danych zawartych w *Komunikacie DGL*.

Tabela 4.

Koszt octanu abirateronu uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)

Substancja	Koszt 1 mg (PLN)
Octan abirateronu	0,06

W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie wyceny octanu abirateronu w oparciu o *Wykaz leków refundowanych*, uwzględniono prezentację stanowiącą podstawę limitu w grupie limitowej 1121.0, *Octan abirateronu*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.

Koszt octanu abirateronu uwzględniony w analizie wrażliwości (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Opłata pacjenta
Octan abirateronu	Abiraterone Sandoz, tabl. powł., 1000 mg, 30 szt.	3 000,00	3 240,00	3 402,00	3 402,00	bezpłatny	0,00

APALUTAMID

Apalutamid jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie podstawowej uwzględniono wycenę apalutamidu na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* oraz *Sprawozdania NFZ*. Dane te umożliwiły określenie kwoty refundacji przeznaczonej na apalutamid oraz liczby zrefundowanych mg w okresie od stycznia do grudnia 2022 roku. Tym samym wyznaczono realny koszt za 1 mg apalutamidu. Natomiast w analizie wrażliwości testowano wpływ na wyniki przyjęcia kosztu apalutamidu zgodnego z *Wykazem leków refundowanych*. Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 6.

Koszt apalutamidu uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)

Substancja	Liczba zrefundowanych mg (styczeń – grudzień 2022 r.)	Wartość refundacji (styczeń – grudzień 2022 r.)	Koszt za 1 mg
Apalutamid	4 046 400,00	4 427 040,53	1,09

Tabela 7.
Koszt apalutamidu uwzględniony w analizie wrażliwości (PLN)

Substancja	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Apalutamid	12 380,04	12 999,04	12 999,04

RADIOTERAPIA

Koszt radioterapii oszacowano na podstawie wycen kosztowych z *Zarządzenia leczenie szpitalne*. Przyjęto, że średni koszt stosowania radioterapii będzie stanowiła średnia ze świadczeń teleradioterapii i brachyterapii. Szczegółowe zestawienie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Koszt radioterapii

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

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE
Tabela 9.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Opłata NFZ	Opłata pacjenta
Enzalutamid bez RSS	Xtandi, 40 mg, 112 tabletek powlekanych	12 312,00	13 296,96	13 961,81	n/d	Taka sama jak CHB	0,00
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 10,8 mg	436,50	471,42	494,99	519,28	510,32	0,00
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3,6 mg	138,60	149,69	157,17	173,53	170,33	0,00
Goserelinum	Xanderla, implant w amp.-strz., 3,6 mg	140,00	151,20	158,76	175,12	170,33	0,00
Goserelinum	Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10,8 mg	420,00	453,60	476,28	500,57	491,61	0,00
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	193,50	208,98	219,43	235,79	170,33	0,00
Goserelinum	Zoladex LA, implant podskórny, 10,8 mg	608,87	657,58	690,46	714,74	511,63	0,00
Leuprorelinum	Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg	552,47	596,67	626,50	651,63	548,18	0,00

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Opłata NFZ	Opłata pacjenta
Leuprorelinum	Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 045,11	1 128,72	1 185,16	1 222,92	1 096,35	0,00
Leuprorelinum	Leuprostin, implant, 3,6 mg	176,00	190,08	199,58	216,29	182,73	0,00
Leuprorelinum	Leuprostin, implant, 5 mg	478,90	517,21	543,07	568,20	548,18	0,00
Leuprorelinum	Librexa, implant w amp.-strzyk., 11,25 mg	459,00	495,72	520,51	545,64	536,04	0,00
Triptorelinum	Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11,25 mg	518,00	559,44	587,41	612,54	548,18	0,00
Triptorelinum	Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3,75 mg	249,00	268,92	282,37	298,73	170,33	0,00
Degarelixum	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 120 mg	1 385,45	1 496,29	1 571,10	1 619,24	1 609,76	0,00

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Opłata NFZ	Opłata pacjenta
Degarelixum	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 80 mg	461,77	498,71	523,65	549,24	546,04	0,00
Abirateroni acetat**	Abiraterone Sandoz, tabl. powł., 1000 mg	1 523,42	1 645,29	1 727,55	n/d	Taka sama jak CHB	0,00
Apalutamidum ***	Erleada, tabl. powł., 60 mg	6 946,47	7 502,19	7 877,30	n/d	Taka sama jak CHB	0,00
Analiza wrażliwości							
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 10,8 mg	436,50	471,42	494,99	519,28	510,32	8,96
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3,6 mg	138,60	149,69	157,17	173,53	170,33	3,20
Goserelinum	Xanderla, implant w amp.-strz., 3,6 mg	140,00	151,20	158,76	175,12	170,33	4,79
Goserelinum	Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10,8 mg	420,00	453,60	476,28	500,57	491,61	8,96
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	193,50	208,98	219,43	235,79	170,33	65,46
Goserelinum	Zoladex LA, implant podskórny, 10,8 mg	608,87	657,58	690,46	714,74	511,63	203,11

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Opłata NFZ	Opłata pacjenta
Leuprorelinum	Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg	552,47	596,67	626,50	651,63	548,18	103,45
Leuprorelinum	Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 045,11	1 128,72	1 185,16	1 222,92	1 096,35	126,57
Leuprorelinum	Leuprostin, implant, 3,6 mg	176,00	190,08	199,58	216,29	182,73	33,56
Leuprorelinum	Leuprostin, implant, 5 mg	478,90	517,21	543,07	568,20	548,18	20,02
Leuprorelinum	Librexa, implant w amp.-strzyk., 11,25 mg	459,00	495,72	520,51	545,64	536,04	9,60
Triptorelinum	Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11,25 mg	518,00	559,44	587,41	612,54	548,18	64,36
Triptorelinum	Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3,75 mg	249,00	268,92	282,37	298,73	170,33	128,40

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Opłata NFZ	Opłata pacjenta
Degarelixum	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 120 mg	1 385,45	1 496,29	1 571,10	1 619,24	1 609,76	9,48
Degarelixum	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 80 mg	461,77	498,71	523,65	549,24	546,04	3,20
Abirateroni acetat	Abiraterone Sandoz, tabl. powł., 1000 mg	3 000,00	3 240,00	3 402,00	n/d	Taka sama jak CHB	0,00
Apalutamidum	Erleada, tabl. powł., 60 mg	11 463,00	12 380,04	12 999,04	n/d	Taka sama jak CHB	0,00
Analiza wrażliwości (DNUR) [^]							
Enzalutamid bez RSS	Xtandi, 40 mg, 112 tabletek powlekanych	12 312,00	13 296,96	14 094,78	n/d	Taka sama jak CHB	0,00
Abirateroni acetat ^{^^}	Abiraterone Sandoz, tabl. powł., 1000 mg	1 509,04	1 629,77	1 727,55	n/d	Taka sama jak CHB	0,00
Apalutamidum ^{^^}	Erleada, tabl. powł., 60 mg	6 880,94	7 431,41	7 877,30	n/d	Taka sama jak CHB	0,00

**W analizie podstawowej przyjęto koszt ABI za 1 mg zgodnie z *Komunikatem DGL*, tj. 0,0576 PLN. W oparciu o wspomnianą wycenę za 1 mg wyznaczono CZN, UCZ oraz CHB.

***W ramach analizy podstawowej koszt za 1 mg APA określony został na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* oraz *Sprawozdania NFZ* wyniósł 1,09 PLN. W oparciu o wspomnianą wycenę za 1 mg wyznaczono CZN, UCZ oraz CHB.

[^]W przypadku substancji nieopisanych w ramach powyższej tabeli, wycenę danej substancji zgodną z *DNUR* przedstawiono w kolejnych podrozdziałach (dotyczy olaparybu oraz deksametazonu podawanego dożylnie).

^^Wycenę octanu abirateronu oraz apalutamidu zgodną z *DNUR* przedstawiono wyłącznie informacyjnie, gdyż CHB jest taka sama jak w analizie podstawowej (najniższy możliwy koszt), zmieniała się wyłącznie CZN oraz UCZ.

6.2. Koszt leków w kolejnych liniach leczenia

Poniżej opisano ścieżki leczenia chorego w zależności od stosowanego leczenia w stanie mHSPC.



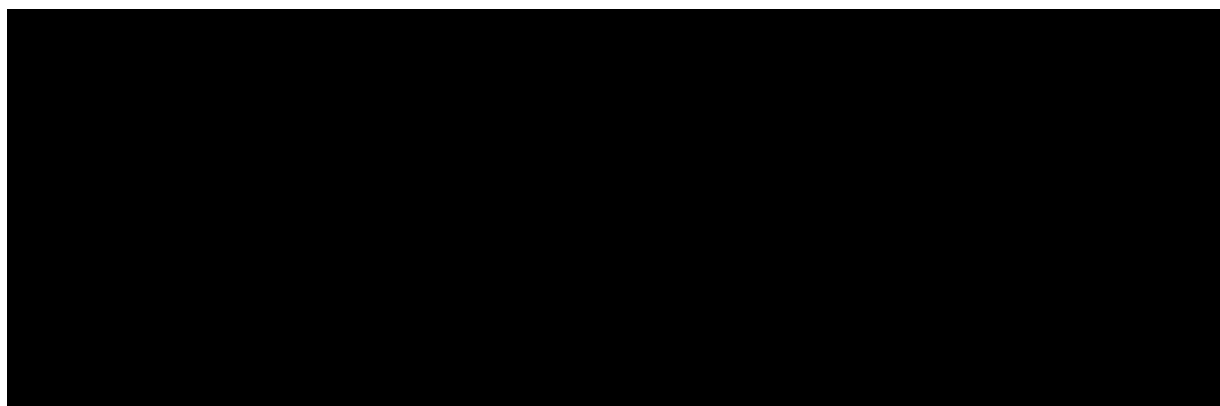
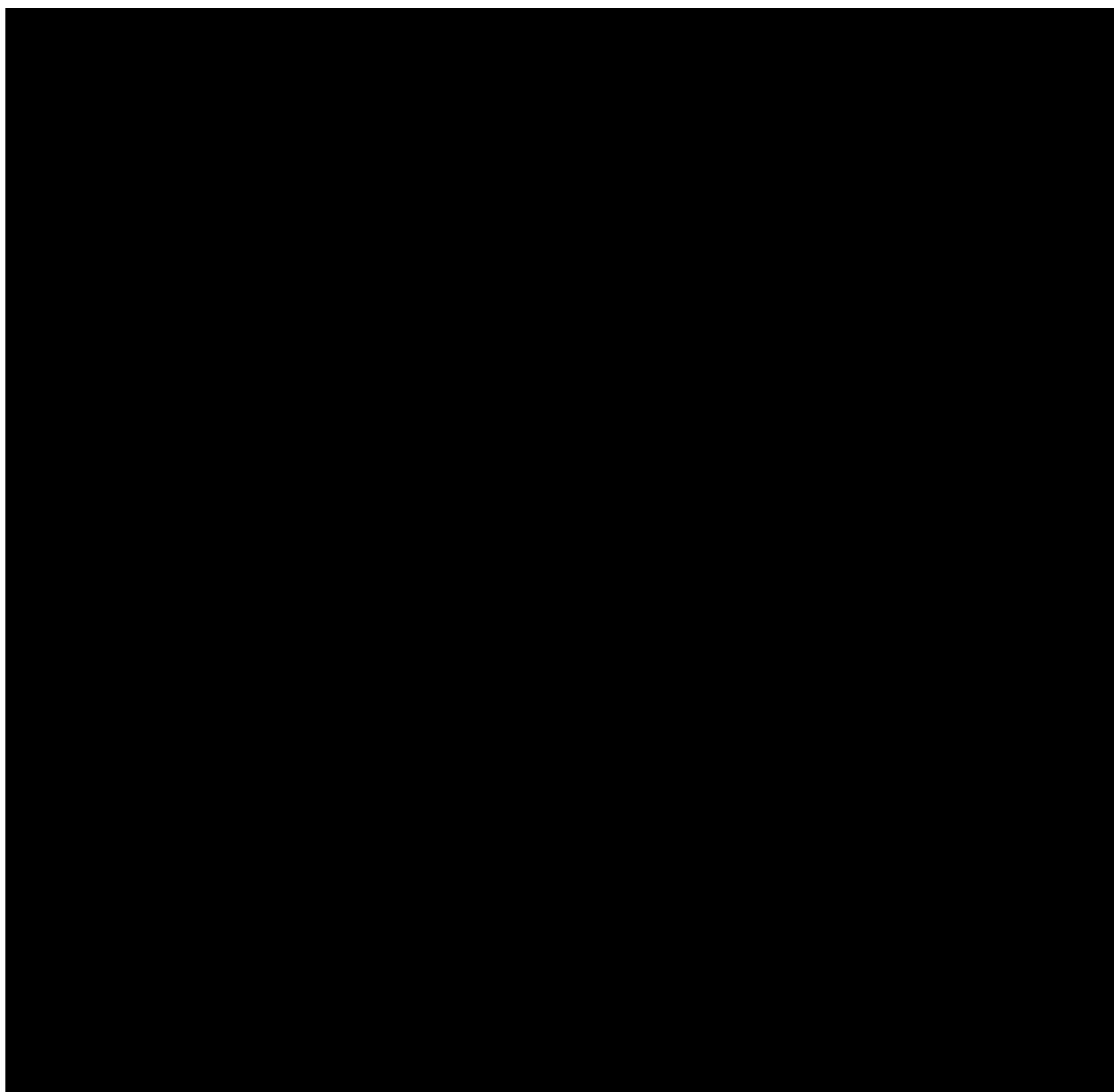
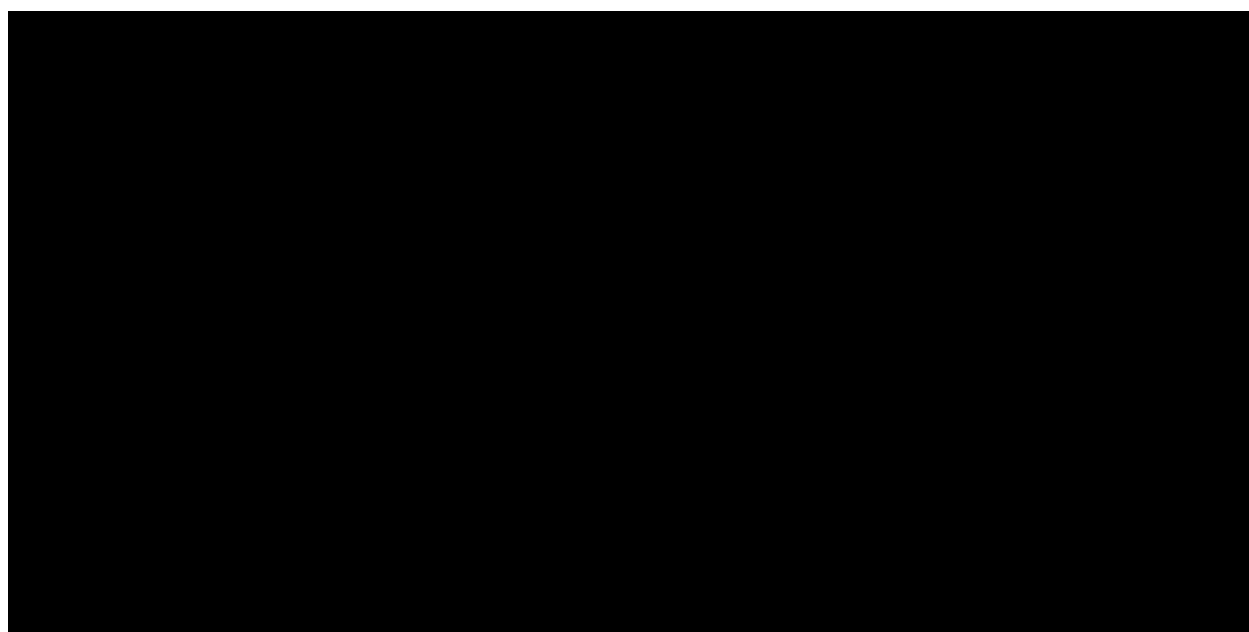


Tabela 10.

Odsetki stosowanych terapii w kolejnych liniach leczenia uwzględnionych w modelu





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

KOSZT BIKALUTAMIDU

Bikalutamid jest obecnie finansowany w ramach katalogu chemioterapii i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Charakterystykę kosztową tego leku przedstawiono w tabeli poniżej. Koszt za 1 mg określono na podstawie *Komunikatu DGL*.

Tabela 11.
Charakterystyka kosztowa bikalutamidu (PLN)

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

Dawkowanie leku przyjęto zgodnie z zapisami *ChPL Binabic*[®], tj. 50 mg dziennie.

KOSZT DOCETAKSELU

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

Tabela 12.

Koszt docetakselu uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)

Substancja	Koszt 1 mg (PLN)	Średnia dzienna dawka
Docetaxel	0,80	7,18 mg

W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie wyceny docetakselu w oparciu o *Wykaz leków refundowanych*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.

Koszt docetakselu uwzględniony w analizie wrażliwości (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Opłata pacjenta
Docetaxel	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 8 ml	240,00	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0,00

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

Docetaxel w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami podawany jest w dawce 75 mg/m² raz na trzy tygodnie. Zgodnie z wytycznymi *NICE Docetaxel 2006* przyjęto, że leczenie docetaksem może trwać maksymalnie 10 cykli² 21-dniowych.

KOSZT OLAPARYBU

Olaparyb jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Charakterystykę kosztową tego leku uwzględniono w analizie podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

² Nie należy mylić z cyklami występującymi w modelu wykorzystanym w analizie ekonomicznej, w którym cykle miały długość jednego miesiąca

Tabela 14.
Charakterystyka kosztowa leku Lynparza – analiza podstawowa (PLN)

Substancja	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Olaparyb	10 586,16	11 115,47	11 115,47

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wycenę olaparybu zgodną z *DNUR*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Charakterystyka kosztowa leku Lynparza – analiza wrażliwości DNUR (PLN)

Substancja	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Olaparyb	10 586,16	11 221,33	11 221,33

Zgodnie z *Programem lekowym leczenia raka gruczołu krokowego* oraz *ChPL Lynparza®* w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami z mutacją w genie BRCA1 lub BRCA2, zalecana dawka olaparybu wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg.

KOSZT DICHLORKU RADU-223

Dichlorek radu-223 jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie podstawowej uwzględniono wycenę dichlorku radu-223 na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* oraz *Sprawozdania NFZ*. Dane te umożliwiły określenie kwoty refundacji przeznaczonej na dichlorek radu-223 oraz liczby zrefundowanych ml w okresie od stycznia do grudnia 2022 roku. Tym samym wyznaczono realny koszt za 1 ml dichlorku radu-223, który następnie przeliczono na koszt za 1 kBq dichlorku radu-223. Natomiast w analizie wrażliwości testowano wpływ na wyniki przyjęcia kosztu dichlorku radu-223 zgodnego z *Wykazem leków refundowanych*. Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 16.
Koszt dichlorku radu-223 uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)

Substancja	Liczba zrefundowanych ml (styczeń – grudzień 2022 r.)	Wartość refundacji (styczeń – grudzień 2022 r.)	Koszt za 1 kBq
Dichlorek radu-223	4 542,66	6 374 156,74	1,28

Tabela 17.
Koszt dichlorku radu-223 uwzględniony w analizie wrażliwości (PLN)

Substancja	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Dichlorek radu-223	18 662,40	19 595,52	19 595,52

Zgodnie z *Programem lekowym leczenia raka gruczołu krokowego* oraz *ChPL Xofigo®* w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, dawka produktu leczniczego Xofigo to 55 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach.

KOSZT KABAZYTAKSELU

Kabazytaksel jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Charakterystykę kosztową tego leku przedstawiono w tabeli poniżej. Koszt za 1 mg określono na podstawie *Komunikatu DGL*.

Tabela 18.
Charakterystyka kosztowa kabazytakselu (PLN)

Substancja	Koszt 1 mg (PLN)	Średnia dzienna dawka
Kabazytaksel	57,07	2,39 mg

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

Zgodnie z *Programem lekowym leczenia raka gruczołu krokowego* oraz *ChPL Cabazitaxel EVER Pharma®* zalecana dawka kabazytakselu w leczeniu dorosłych chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel, wynosi 25 mg/m² pc., podawana w 1-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg, podawanym codziennie podczas leczenia.

6.3. Koszt leczenia wspomagającego

Leczenie wspomagające stosowane oraz odsetki chorych stosujących odpowiednie leczenie wspomagające przez chorych określono na podstawie danych z raportu *NICE TA712*. Chorzy w

badaniu stosowali leki przeciwhistaminowe, blokery receptora H₂, leki przeciwwymiotne, kortykosteroidy, czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) oraz bifosfoniany. Dokładne zestawienie tych odsetków przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.

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

Terapia	ADT	ENZ	DOC	ABI	APA	RT	RAD-223	KAB	BSC	OLA
ADT	n/d	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Leki przeciwhistaminowe	8%	9%	100%	9%	9%	100%	100%	100%	0%	9%
Blokery receptora H ₂	4%	5%	100%	5%	5%	100%	100%	100%	0%	5%
Leki przeciwwymiotne	6%	5%	100%	5%	5%	100%	100%	100%	0%	5%
Kortykosteroidy (prednizon)	4%	4%	100%	100%	4%	100%	100%	100%	0%	4%
G-CSF	0%	0%	25%	0%	0%	25%	25%	25%	0%	0%
Bifosfoniany (kwas zoledronowy)	4%	4%	47%	4%	4%	47%	47%	47%	0%	4%

6.3.1.1. Dawkowanie leków

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

Refundowanym lekiem przeciwhistaminowym jest tietyloperazyna, dostępna w ramach listy aptecznej *Wykazu leków refundowanych*. Dawkowanie tietyloperazyny określono na podstawie *ChPL Torecan*[®], wynosi ono 6,5 mg dwa razy na dobę.

W przypadku blokerów receptora H₂ w analizie uwzględniono preparat zawierający famotydynę. Dawkowanie famotydyny określono na podstawie *ChPL Famogast*[®], wynosi ono 40 mg na dobę (zależne od wskazania).

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

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

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

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

W poniższej tabeli zaprezentowano podsumowanie dawkowania leków uwzględnionych w analizie.

Tabela 20.

Dawkowanie leków w ramach terapii BSC, uwzględnione w analizie

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Średnie dawkowanie leku w ujęciu tygodniowym (mg)
Leki przeciwhistaminowe (tietyloperazyna)	6,50	91,00
Blokery receptora H2 (famotydyna)	40,00	280,00
Leki przeciwwymiotne (ondansetron)	4,00	27,00
Korytkosteroidy (prednizon)	5,00	70,00
G-CSF (filgrastim)	300,00 µg	1400,00 µg
Bifosfoniany (kwas zoledronowy)	4,00	1,33

6.3.1.2. Ceny leków

Wszystkie leki, dla których w powyższym rozdziale (rozdział 6.3.1.1.) określono dawkowanie, są obecnie finansowane w ramach *Wykazu leków refundowanych*. Koszt za opakowanie tietyloperazyny, famotydyny i prednizonu określono na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* za okres od stycznia do czerwca 2023 roku jako iloraz kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań. Jako iż tietyloperazyna i famotydyna znajdują się na liście substancji dostępnych za darmo dla seniorów (65+) a początkowy wiek chorych uwzględniony w modelu wynosi 70 lat, koszty tych substancji ponosi wyłącznie płatnik publiczny (NFZ). Dodatkowo w analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie założenia, iż wszyscy chorzy (świadczeniobiorcy) dopłacają do stosowania tietyloperazyny i famotydyny. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Koszt tietyloperazyny, famotydyny i prednizonu uwzględniony w analizie (PLN)

Substancja	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
	Koszt za opakowanie – pers. NFZ/wspólna (PLN)	Koszt za opakowanie – pers. NFZ (PLN)	Koszt za opakowanie – pers. wspólna (PLN)
Tietyloperazyna	18,70	18,70	21,90
Famotydyna	15,15	15,15	21,55
Prednizon*	24,63	24,63	24,63

*w przypadku prednizonu dopłata świadczeniobiorcy wynosi 0,00 PLN zgodnie z *Wykazem leków refundowanych*

Natomiast koszt ondansetronu, filgrastimu oraz kwasu zoledronowego określono w oparciu o *Komunikat DGL*. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 22.
Koszt ondansetronu, filgrastimu oraz kwasu zoledronowego uwzględniony w analizie (PLN)

Substancja	Koszt 1 mg (PLN)
Ondansetron	0,30
Filgrastim	0,11
Kwas zoledronowy	9,82

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt dzienny oraz w cyklu stosowania poszczególnych substancji.

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

Tabela 23.
Koszt leków stosowanych w ramach terapii BSC, brany pod uwagę w analizie (PLN)

	Koszt dzienny	Koszt w cyklu miesięcznym
	Perspektywa NFZ/wspólna	Perspektywa NFZ/wspólna
ADT	6,37	194,02
Leki przeciwhistaminowe (tietyloperazyna)	0,75	22,77
Blokery receptora H2 (famotydyna)	0,25	7,69
Leki przeciwwymiotne (ondansetron)	1,15	35,00
Korytkosteroidy (prednizon)	0,49	14,99
G-CSF (filgrastim)	22,14	673,87
Bifosfoniany (kwas zoledronowy)	1,87	56,91

Zatem podsumowując, w analizie uwzględniono różne wyceny BSC w zależności od etapu terapii chorego zgodnie z przedstawionymi odsetkami chorych stosujących konkretne technologie w ramach BSC (Tabela 19.) oraz ich wycen (Tabela 23.). Miesięczne koszty terapii BSC uwzględnione w analizie w perspektywie NFZ/wspólnej przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24.

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

Rodzaj terapii	Koszt BSC w cyklu (miesięcznym) w perspektywie NFZ/wspólnej (PLN)
ADT	9,13
ENZ	201,23
DOC	469,80
ABI	215,67
APA	201,23
RT	469,80
RAD-223	469,80
KAB	469,80
BSC	194,02
OLA	201,23

6.4. Koszt monitorowania związanego ze stanem choroby

Na podstawie danych z raportu *NICE TA712* określono częstotliwości wykonywanych wizyt i badań wskazanych u chorych w ramach monitorowania stanu zdrowia. Częstotliwości wykonywanych świadczeń zostały zróżnicowane ze względu na stan:

- Leczenie ENZ (w stanie mHSPC i po progresji);
- Leczenie ADT (w stanie mHSPC i po progresji);
- Leczenie ABI (w stanie mHSPC i po progresji);
- Leczenie APA (w stanie mHSPC);
- Leczenie RT (w stanie mHSPC);
- Leczenie DOC (po progresji);
- Leczenie KAB (po progresji);
- Leczenie RAD-223 (po progresji);
- Leczenie OLA (po progresji).

W ramach każdego ze stanów możliwe było stosowanie poniższych świadczeń:

- Diagnostyka w programie lekowym/ocena skuteczności chemioterapii;
- Wizyta ambulatoryjna;
- Wizyta pielęgniarki;
- Tomografia komputerowa;
- Rezonans magnetyczny;
- Elektrokardiogram;
- Ultradźwięki;
- Scyntygrafia całego ciała (układ kostny);
- Morfologia krwi;
- Próby wątrobowe;
- Badania funkcjonowania nerek;
- Badanie poziomu PSA.

Częstość i odsetek chorych stosujących powyższe świadczenia w poszczególnych stanach choroby pochodzą z raportu *NICE TA712*. Częstości i odsetki te zostały szczegółowo rozpisane w dołączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym stanowiącym nieodłączony element niniejszego opracowania. Dla uproszczenia w niniejszym dokumencie przedstawiono tylko wycenę niniejszych świadczeń. Ponadto w ramach wyceny kosztu monitorowania uwzględniono również koszt podania poszczególnych substancji.

KOSZT DIAGNOSTYKI PROGRAMU LEKOWEGO I OCENY SKUTECZNOŚCI CHEMIOTERAPII

W analizie podstawowej w związku z tym, że leczenie chorych w analizowanym wskazaniu za pomocą ENZ, APA, KAB, RAD-223 oraz OLA odbywa się w ramach *Programu lekowego leczenia raka gruczołu krokowego*, koszty diagnostyki zostały zakwalifikowane jako diagnostyka w *Programie lekowym leczenia raka gruczołu krokowego*. Zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe* roczny ryczałt takiej diagnostyki wynosi 2 758,08 PLN. Koszt jest finansowany przez płatnika publicznego (NFZ). W przypadku leczenia za pomocą DOC chorzy poddawani są ocenie skuteczności chemioterapii. Zgodnie z *Zarządzeniem chemioterapia* roczny ryczałt takiej oceny wynosi 1 622,40 PLN (przy założeniu, że ocena będzie wykonywana średnio raz na dwa miesiące). W analizie wrażliwości przyjęto, iż koszt diagnostyki w programie lekowym lub oceny skuteczności chemioterapii będzie rozliczany w oparciu o dane dotyczące monitorowania z raportu *NICE TA712*.

W przypadku leczenia za pomocą ADT, ABI oraz RT w analizie podstawowej jak i analizie wrażliwości koszt monitorowania związanego ze stanem choroby wyznaczono w oparciu o dane dotyczące monitorowania z raportu *NICE TA712*.

KOSZT KONSULTACJI LEKARSKIEJ

W analizie przyjęto, że jednorazowy koszt porady ambulatoryjnej chorego leczonego w ramach programu lekowego będzie rozliczany w ramach świadczenia: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe* koszt takiej wizyty wynosi 108,16 PLN. Dla terapii RAD-223 uwzględniono wycenę świadczenia: *przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichlorku radu Ra-223*, którego koszt wynosi 600,00 PLN. Natomiast koszt porady lekarskiej dla chorych w trakcie leczenia ADT, ABI i RT będzie rozliczany w ramach świadczenia: W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, którego koszt wynosi 75,00 PLN. A chorzy otrzymujący terapię docetakselem w ramach świadczenia: podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii, którego koszt wynosi 181,00 PLN.

KOSZT WIZYTY PIEŁĘGNIARKI

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 z świadczenia: MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym, tj. 746,00 PLN.

ELEKTROKARDIOGRAM

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

ULTRADŹWIĘKI

Zgodnie z *Zarządzeniem rehabilitacja* oraz *Informatorem o umowach NFZ 2023* koszt świadczenia z zakresu fizjoterapii ambulatoryjnej: ultradźwięki miejscowe wynosi 5,72 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; BADANIA FUNKCJONOWANIA NEREK

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

BADANIE POZIOMU PSA

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

Podsumowując, ostatecznie w analizie podstawowej przyjęto założenie, że wszystkie niezbędne świadczenia w przypadku ENZ, APA, KAB, RAD-223, OLA oraz DOC będą rozliczane w ramach ryczałtu diagnostyki programu lekowego oraz ryczałtu oceny skuteczności chemioterapii. W przypadku ADT, ABI oraz radioterapii wszystkie niezbędne świadczenia będą rozliczane w oparciu o dane dotyczące monitorowania z raportu *NICE TA712*. Tabela poniżej przedstawia miesięczne koszty monitorowania z podziałem na stany zdrowia.

Tabela 25.

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

Stan	Koszt monitorowania w cyklu (miesięcznym) (PLN)
Leczenie ENZ w stanie mHSPC	229,84
Leczenie ENZ po progresji	229,84

Stan	Koszt monitorowania w cyklu (miesięcznym) (PLN)
Leczenie ADT w stanie mHSPC	234,88
Leczenie ADT po progresji	252,79
Leczenie BSC po progresji	252,79
Leczenie ABI w stanie mHSPC	234,88
Leczenie ABI po progresji	368,00
Leczenie APA w stanie mHSPC	229,84
Leczenie RT w stanie mHSPC	512,90
Leczenie DOC po progresji	942,52
Leczenie KAB po progresji	1 037,16
Leczenie RAD-223 po progresji	229,84
Leczenie OLA po progresji	229,84

Natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym dla wszystkich stanów zdrowia przyjęto częstości i odsetki chorych stosujących poszczególne świadczenia na podstawie danych z raportu *NICE TA712*.

Tabela 26.

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

Stan	Koszt monitorowania w cyklu (miesięcznym) (PLN)
Leczenie ENZ w stanie mHSPC	243,89
Leczenie ENZ po progresji	261,80
Leczenie ADT w stanie mHSPC	234,88
Leczenie ADT po progresji	252,79
Leczenie BSC po progresji	252,79
Leczenie ABI w stanie mHSPC	234,88
Leczenie ABI po progresji	368,00
Leczenie APA w stanie mHSPC	243,89
Leczenie RT w stanie mHSPC	512,90
Leczenie DOC po progresji	1 535,54
Leczenie KAB po progresji	1 368,28
Leczenie RAD-223 po progresji	1 273,84

Stan	Koszt monitorowania w cyklu (miesięcznym) (PLN)
Leczenie OLA po progresji	261,80

6.5. Koszt opieki terminalnej

W analizie przyjęto, że chorzy przez ostatnie 3 miesiące życia będą otrzymywać opiekę terminalną związaną z zaawansowanym stanem ich choroby. Świadczenia z zakresu opieki terminalnej i hospicyjnej wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem opieka paliatywna i hospicyjna*. Na podstawie raportu *NICE Enzalutamide 2014* przyjęto, że 50% chorych średnio przebywa 14 dni w hospicjum stacjonarnym, a 50% w oddziale medycyny paliatywnej. W Polsce oba pobyty rozliczane są tak samo, natomiast koszt jest zróżnicowany ze względu na sposób żywienia chorych. Zatem ostatecznie w analizie jako dzienny koszt opieki paliatywnej uznano średnią z 3 świadczeń: osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo i jej wartość wynosi 697,34 PLN.

6.6. Zdarzenia niepożądane

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

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

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

W niniejszej analizie przyjęto, że koszt związany ze zdarzeniem niepożądanym będzie rozliczany w ramach świadczenia: W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu. Natomiast niezależnie wyceniono zdarzenia związane z układem kostnym – SRE (ang. *skeletal-related events*).

6.6.1. Radioterapia kości

Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych *NICE 2014*, radioterapię w przypadku zaawansowanego raka prostaty stosuje się do zmniejszenia raka w miejscu, gdzie naciska na nerwy oraz zatrzymania jego rozprzestrzeniania się, by dać czas kościom na regenerację i

wzmocnienie. W takim celu stosuje się dwa typy radioterapii: teleradioterapię oraz terapię radioizotopową, które określa się mianem radioterapii paliatywnej. Radioterapia ta nie ma na celu wyleczenie 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 27.

Średni koszt radioterapii kości

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

6.6.2. 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 28.

Średni koszt operacji kości

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

6.6.3. Zespół ucisku rdzenia kręgowego

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

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

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

Koszt deksametazonu podawanego dożylnie w analizie podstawowej określono na podstawie *Wykazu leków refundowanych*, uwzględniono prezentację stanowiącą podstawę limitu w grupie limitowej 1161.0, *Deksametazon w postaci do wstrzykiwań*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29.

Koszt deksametazonu podawanego dożylnie uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Opłata pacjenta
Deksametazon podawany dożylnie	Demezón, roztwór do wstrzykiwań, 8 mg/ml, 1 amp. 2,5 ml	13,50	14,58	15,31	15,31	bezpłatny	0,00

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wycenę deksametazonu podawanego dożylnie zgodną z DNUR. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Koszt deksametazonu podawanego dożylnie uwzględniony w analizie wrażliwości DNUR (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Opłata pacjenta
Deksametazon podawany dożylnie	Demezón, roztwór do wstrzykiwań, 8 mg/ml, 1 amp. 2,5 ml	13,50	14,58	15,45	15,45	bezpłatny	0,00

Koszt za opakowanie deksametazonu stosowanego doustnie również określono na podstawie *Wykazu leków refundowanych*, uwzględniono prezentację stanowiącą podstawę limitu w grupie limitowej 81.2, *Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego*, tj. lek Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg, 20 szt. Jako iż deksametazon w postaci do stosowania doustnego znajduje się na liście substancji dostępnych za darmo dla seniorów (65+) a początkowy wiek chorych uwzględniony w modelu wynosi 70 lat, koszt tej substancji ponosi wyłącznie płatnik publiczny (NFZ). Dodatkowo w analizie wrażliwości testowano jak na

wyniki analizy wpływa przyjęcie założenia, iż wszyscy chorzy (świadczeniobiorcy) dopłacają do stosowania deksametazonu występującego w postaci do podawania doustnego. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Koszt deksametazonu stosowanego doustnie uwzględniony w analizie (PLN)

Substancja	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
	Koszt za opakowanie – pers. NFZ/wspólna (PLN)	Koszt za opakowanie – pers. NFZ (PLN)	Koszt za opakowanie – pers. wspólna (PLN)
Deksametazon stosowany doustnie	496,06	496,06	552,95

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

Tabela 32.
Średni koszt leczenia ZURK

Zdarzenie niepożądane	Średni koszt z perspektywy NFZ/wspólnej (PLN)
Zespół ucisku rdzenia kręgowego	8 490,14

6.6.4. Patologiczne złamania kości

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

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

6.6.5. Obniżka użyteczności chorych związana ze zdarzeniami niepożądanymi

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

6.6.6. Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

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

Tabela 33.

Średnie koszty zdarzeń niepożądanych i SRE uwzględnione w poszczególnych stanach

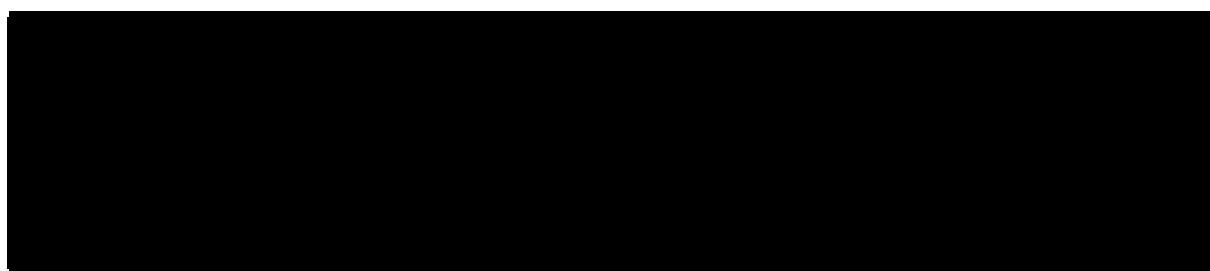
Stan	Średni koszt z perspektywy NFZ/wspólnej (PLN)
AE mHSPC	75,00
AE po progresji (PD1-PD3)	75,00
SRE mHSPC-PD1 (ENZ, ABI, APA, RT, DOC, OLA)	8 237,27
SRE mHSPC-PD1 (ADT)	8 313,05
SRE PD2-PD3	8 351,32

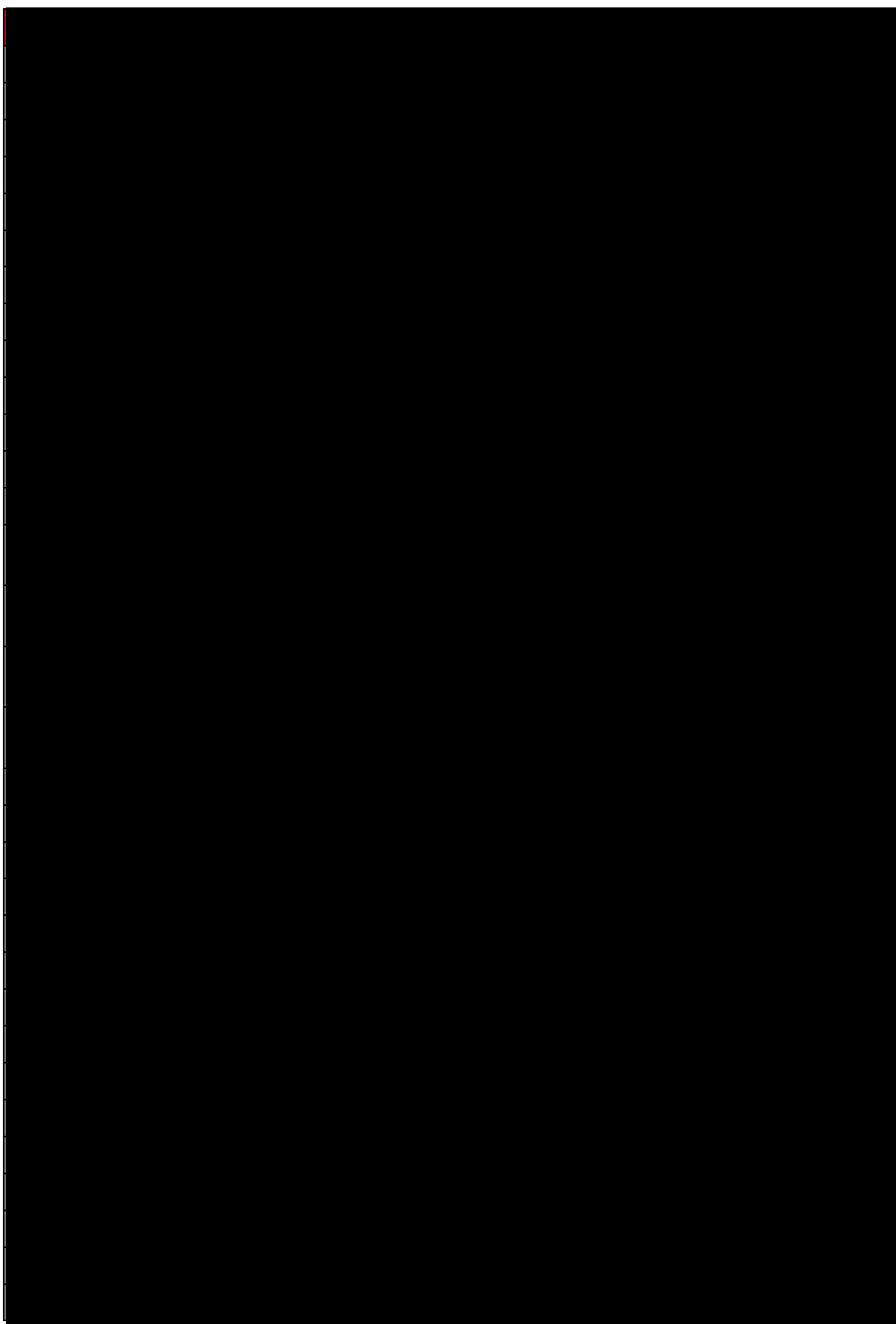
6.7. Całkowity koszt różniący

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

Tabela 34.

Koszty stosowania ENZ+ADT oraz ADT z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS (PLN) – populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI





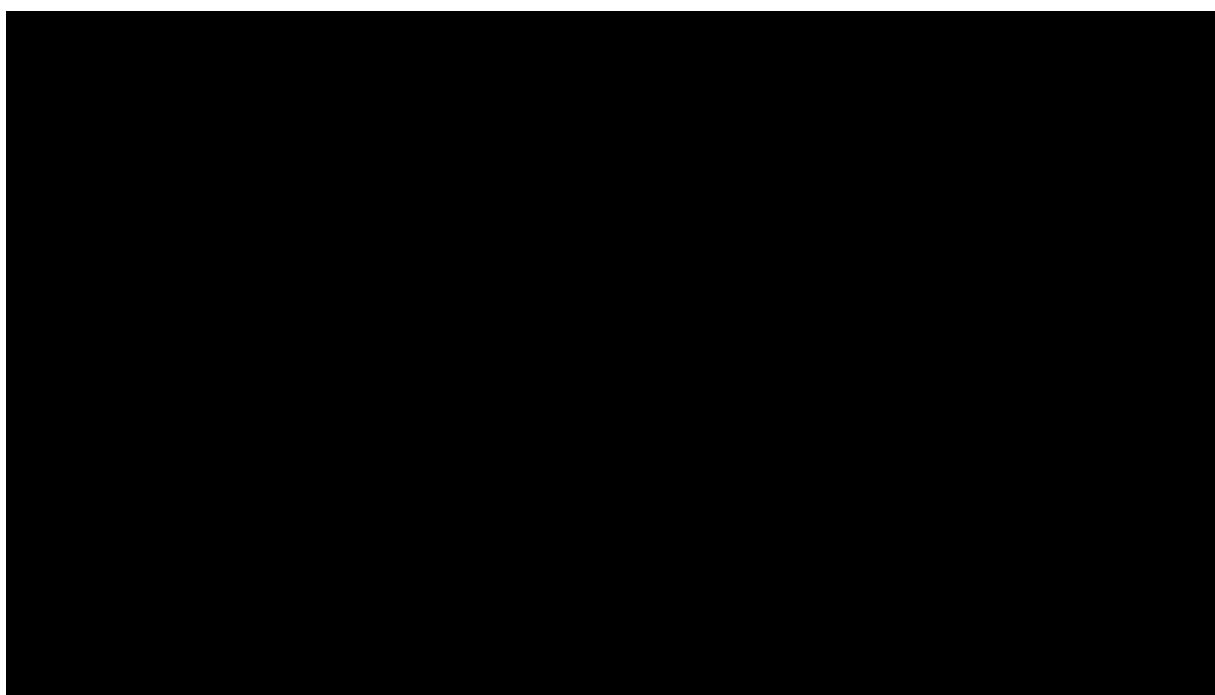
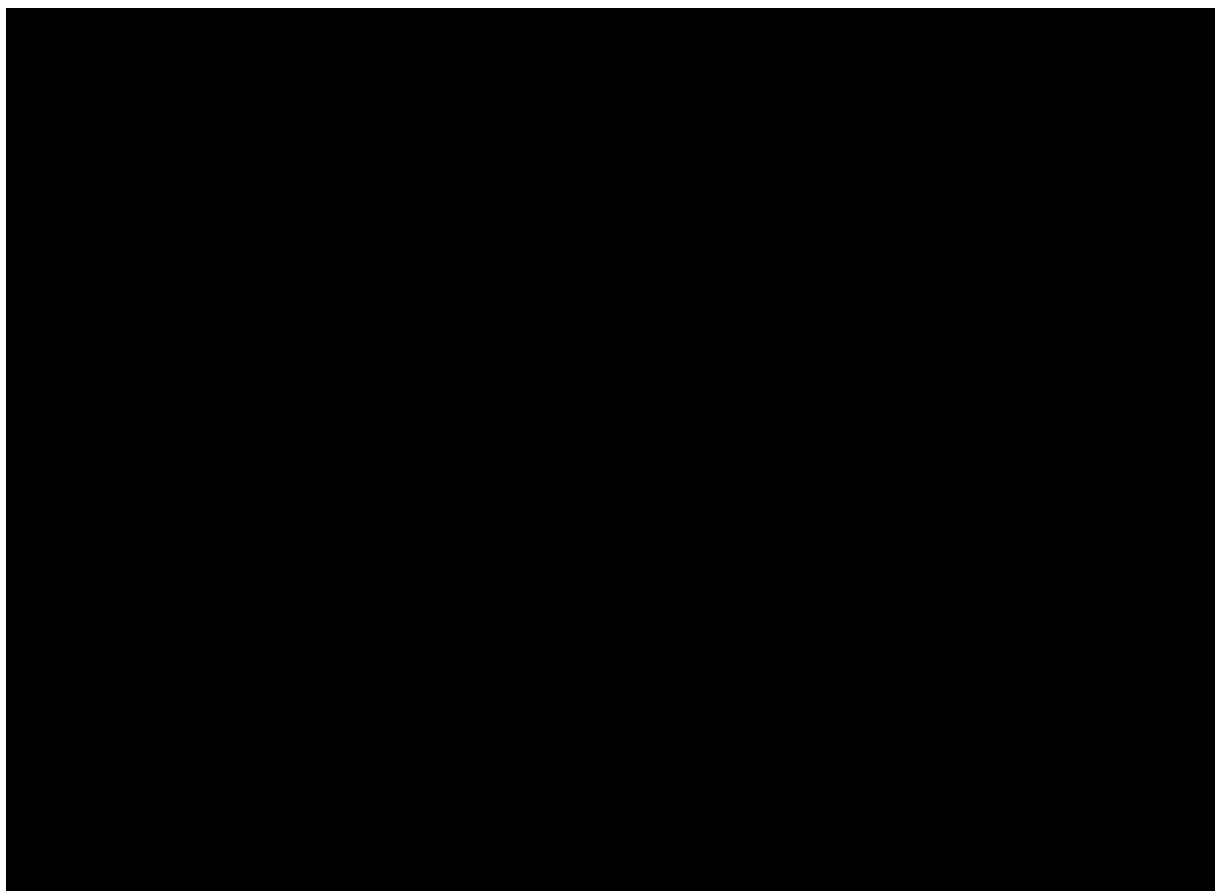
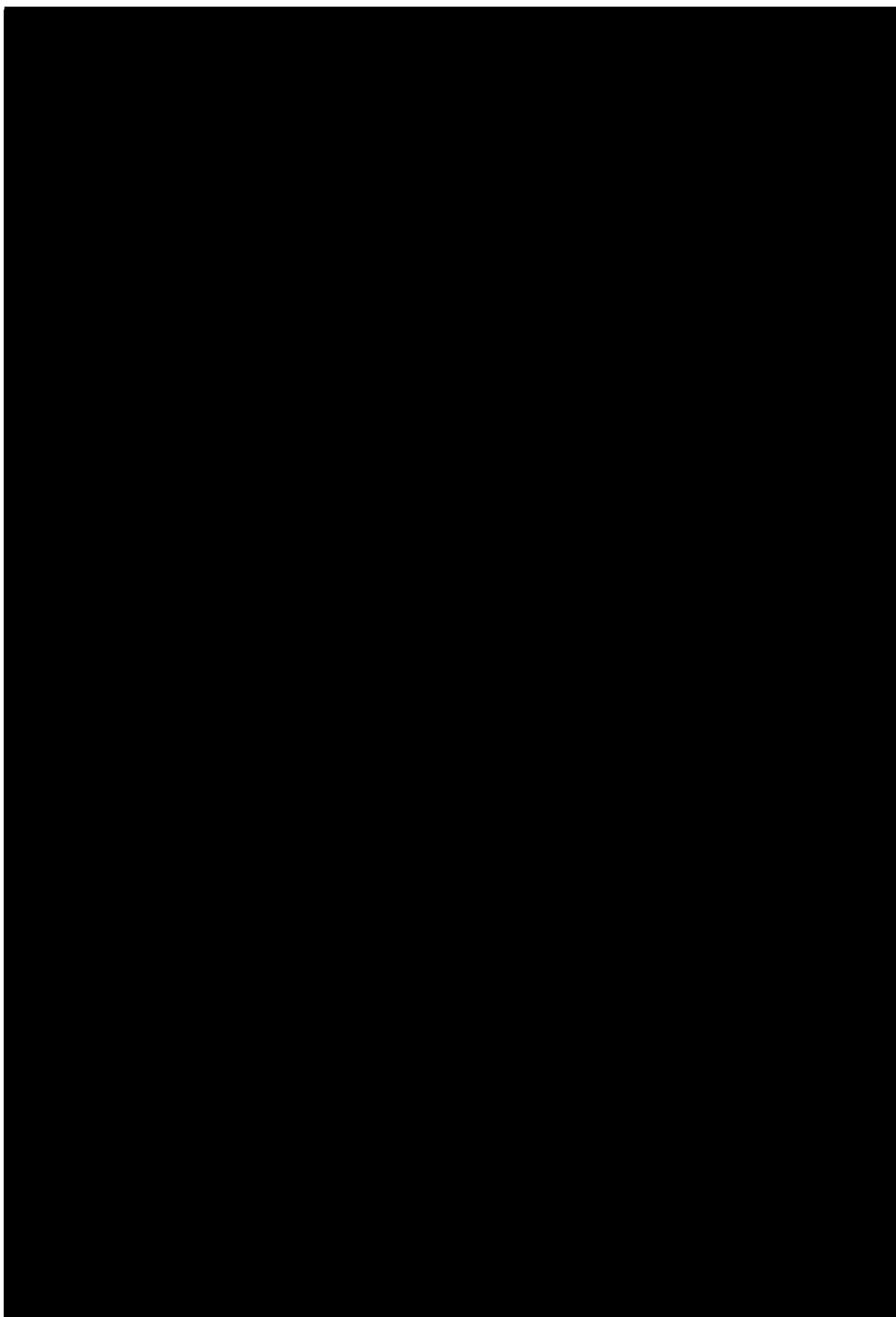
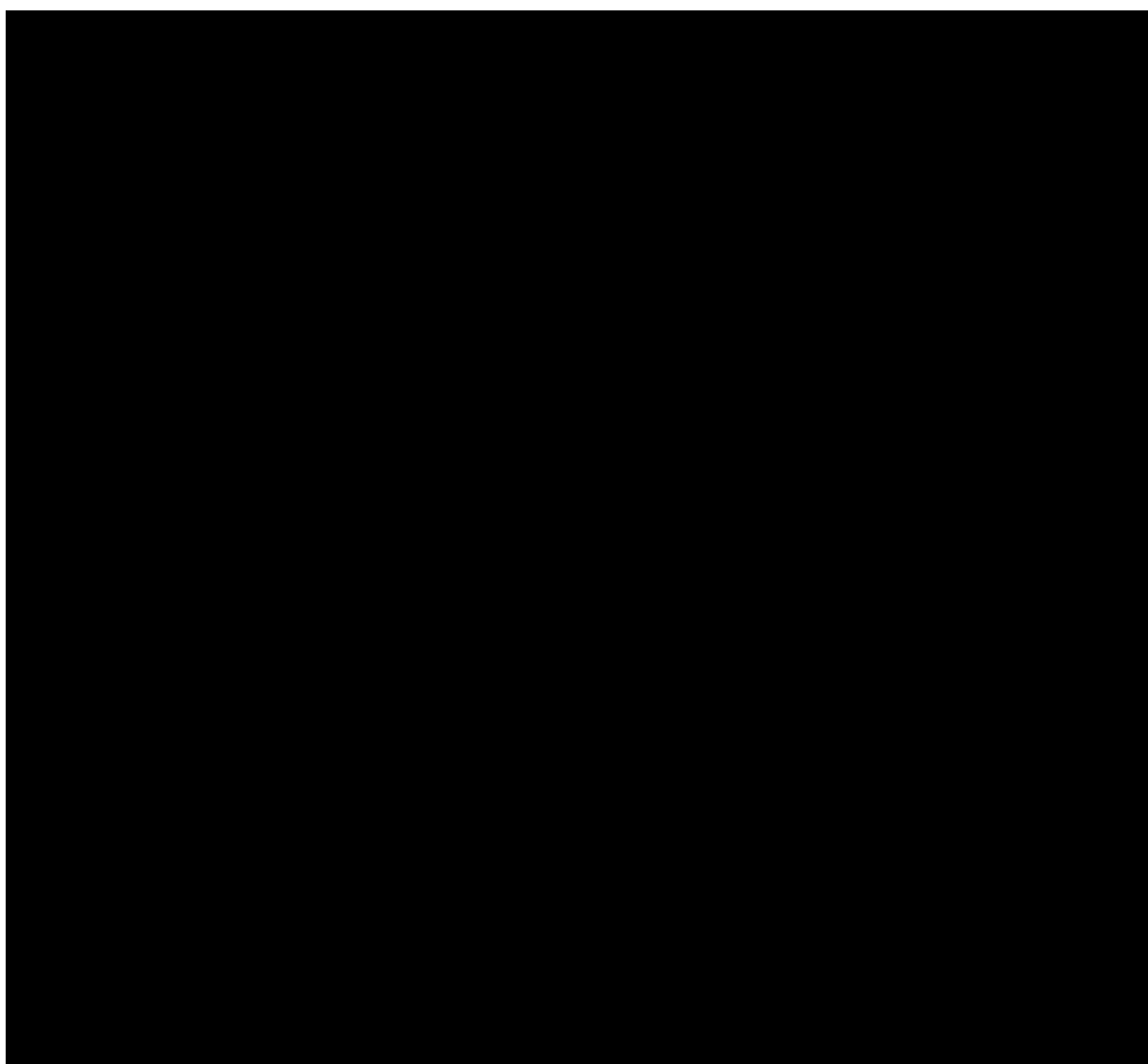


Tabela 35.

Koszty stosowania ENZ+ADT, ABI+ADT, APA+ADT oraz RT+ADT z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS (PLN) – populacja LVD







7. 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 36.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów, 3,5% dla wyników zdrowotnych	min	0%	W wariacie minimalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.	Wytyczne AOTMiT
		max	5%	W wariacie maksymalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych na poziomie 5%.	Wytyczne AOTMiT
VAT	8%	n/d		n/d	Ustawa refundacyjna
Marża hurtowa	5%	W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie marży hurtowej zgodnej z dużą nowelizacją ustawy refundacyjnej (DNUR).			Ustawa o refundacji, DNUR
Liczba dni w roku	365,25	n/d		n/d	Założenie
Liczba dni w miesiącu	30,44	n/d		n/d	Założenie
Długość jednego cyklu (liczba miesięcy)	1,00	n/d		n/d	Założenie
Początkowy wiek chorych (liczba lat)	70,00	n/d		n/d	ARCHES
Średnia masa ciała (kg)	81,26	n/d		n/d	ARCHES

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
Próg opłacalności (PLN)	190 380,00	n/d		n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Horyzont czasowy (w latach)	20,00	min	10,00	W wariancie alternatywnym testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie odpowiednio 10-letniego oraz 30-letniego horyzontu czasowego.	Rozdział 5.4.
		max	30,00		
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Jakość życia chorych w stanie mHSPC		Zestaw 1		W ramach analizy podstawowej uwzględniono wartości użyteczności chorych (odpowiednio w subpopulacji HVD i LVD) przed progresją rPFS z	ARCHES, Murasawa 2019, Saad 2022, Lloyd 2015, Wang 2022
		Zestaw 2			
		Zestaw 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
		Zestaw 4	<p>badania <i>ARCHES</i>, gdyż w największym stopniu odzwierciedla ono analizowany problem zdrowotny (w porównaniu z publikacjami odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego). Ponadto badanie <i>ARCHES</i> dotyczyło chorych leczonych wnioskowaną technologią, tj. enzalutamidem. W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie alternatywnych wartości użyteczności z publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego (zgodnie z <i>Wytycznymi AOTMiT</i>). Wyróżniono 4 alternatywne wartości oszacowanie na podstawie 4 różnych zestawów danych. Wartość użyteczności z zestawu 1 pochodzi z publikacji <i>Murasawa 2019</i>. Wartość użyteczności z zestawu 2 określono na podstawie publikacji <i>Saad 2022</i>. Wartość użyteczności z zestawu 3 wyznaczono w oparciu o dane z publikacji <i>Lloyd 2015</i>. Z kolei wartość użyteczności z zestawu 4 wyznaczono na podstawie publikacji <i>Wang 2022</i>.</p>	
Jakość życia chorych w stanie PD1		Zestaw 1	<p>W analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności chorych (odpowiednio w subpopulacji HVD i LVD), u których nastąpiła progresja</p>	<p><i>ARCHES, Murasawa 2019, Wolff 2012, Lloyd 2015, Clarke 2022</i></p>
		Zestaw 2		
		Zestaw 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
		Zestaw 4	<p>rPFS z badania <i>ARCHES</i>, gdyż w największym stopniu odzwierciedla ono analizowany problem zdrowotny (w porównaniu z publikacjami odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego). Ponadto badanie <i>ARCHES</i> dotyczyło chorych leczonych wnioskowaną technologią, tj. enzalutamidem. W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie alternatywnych wartości użyteczności z publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego (zgodnie z <i>Wytocznymi AOTMiT</i>). Wyróżniono 4 alternatywne wartości oszacowanie na podstawie 4 różnych zestawów danych.</p> <p>Wartość użyteczności z zestawu 1 pochodzi z publikacji <i>Murasawa 2019</i>.</p> <p>Wartość użyteczności z zestawu 2 określono na podstawie publikacji <i>Wolff 2012</i>.</p> <p>Wartość użyteczności z zestawu 3 wyznaczono w oparciu o dane z publikacji <i>Lloyd 2015</i>. Z kolei wartość użyteczności z zestawu 4 wyznaczono na podstawie publikacji <i>Clarke 2022</i>.</p>	
Jakość życia chorych w stanie PD2		Zestaw 1		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru	
		Zestaw 2		<p>W ramach analizy podstawowej wartości użyteczności dla populacji HVD oraz LVD wyznaczono jako średnie z odpowiadających poszczególnym subpopulacjom wartości użyteczności dla stanu PD1 oraz PD3. W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie alternatywnych wartości użyteczności z publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego (zgodnie z <i>Wytocznymi AOTMiT</i>). Wyróżniono 4 alternatywne wartości oszacowanie na podstawie 4 różnych zestawów danych. Wartość użyteczności z zestawu 1 pochodzi z publikacji <i>Murasawa 2019</i>. Wartość użyteczności z zestawu 2 określono na podstawie publikacji <i>Wolff 2012</i>. Wartość użyteczności z zestawu 3 wyznaczono w oparciu o dane z publikacji <i>Lloyd 2015</i>. Z kolei wartość użyteczności z zestawu 4 wyznaczono na podstawie publikacji <i>Clarke 2022</i>.</p>	<p><i>Murasawa 2019, Wolff 2012, Lloyd 2015, Clarke 2022</i></p>
		Zestaw 3			
		Zestaw 4			
		Zestaw 1			
Jakość życia chorych w stanie PD3		Zestaw 1	<p>W analizie podstawowej uwzględniono podstawową wartość użyteczności (<i>baseline value</i>) chorych (taką samą w subpopulacji HVD i LVD) z badania</p>	<p><i>AFFIRM, Murasawa 2019, Wolff 2012, Lloyd 2015, Clarke 2022</i></p>	
		Zestaw 2			
		Zestaw 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
		Zestaw 4	<p><i>AFFIRM</i>, gdyż w największym stopniu odzwierciedla ono analizowany problem zdrowotny (w porównaniu z publikacjami odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego). Ponadto badanie <i>AFFIRM</i> dotyczyło chorych leczonych wnioskowaną technologią, tj. enzalutamidem. W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie alternatywnych wartości użyteczności z publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego (zgodnie z <i>Wytycznymi AOTMiT</i>). Wyróżniono 4 alternatywne wartości oszacowanie na podstawie 4 różnych zestawów danych.</p> <p>Wartość użyteczności z zestawu 1 pochodzi z publikacji <i>Murasawa 2019</i>. Wartość użyteczności z zestawu 2 określono na podstawie publikacji <i>Wolff 2012</i>. Wartość użyteczności z zestawu 3 wyznaczono w oparciu o dane z publikacji <i>Lloyd 2015</i>. Z kolei wartość użyteczności z zestawu 4 wyznaczono na podstawie publikacji <i>Clarke 2022</i>.</p>	
Jakość życia w stanie End of life		Zestaw 1	W ramach analizy podstawowej uwzględniono wartości użyteczności z	
		Zestaw 2		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		Zestaw 3		ostatniej oceny chorych przed śmiercią (odpowiednio w subpopulacji HVD i LVD) z badania <i>ARCHES</i> , gdyż w największym stopniu odzwierciedla ono analizowany problem zdrowotny (w porównaniu z publikacjami odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego). Ponadto badanie <i>ARCHES</i> dotyczyło chorych leczonych wnioskowaną technologią, tj. enzalutamidem. W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie alternatywnych wartości użyteczności z publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego (zgodnie z <i>Wytycznymi AOTMiT</i>). Wyróżniono 3 alternatywne wartości oszacowanie na podstawie 4 różnych zestawów danych. Wartość użyteczności z zestawu 1 pochodzi z publikacji <i>Färkkilä 2013</i> . Wartość użyteczności z zestawu 2 określono na podstawie publikacji <i>Saad 2022</i> . Z kolei wartość użyteczności z zestawu 3 i 4 wyznaczono w oparciu o dane z publikacji <i>Sandblom 2004</i> .	<i>ARCHES, Färkkilä 2013, Saad 2022, Sandblom 2004</i>
		Zestaw 4			
Uwzględnienie jakości życia w stanie End of life	Tak	alter	Nie	W wariancie alternatywnym testowano brak uwzględniania schyłkowej fazy choroby.	<i>ARCHES</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
Definicja progresji w ramach NMA	MPFS	alter	PFS	W analizie podstawowej jako definicję progresji w ramach NMA przyjęto MPFS, gdyż jest to punkt końcowy bardziej zbliżony do rPFS niż zwykły PFS. Tym samym PFS jako definicja progresji w ramach NMA była testowana w ramach analizy wrażliwości.	Rozdział 15.3.
Parametry kosztowe					
Cena zbytu netto Xtandi™ (PLN) - wariant bez RSS	12 312,00	n/d		n/d	Wykaz leków refundowanych

<p>Wycena kosztu monitorowania chorych leczonych ENZ, APA, KAB, RAD-223, OLA na podstawie ryczałtu diagnostyki w programie lekowym B.56 oraz DOC na podstawie ryczałtu oceny skuteczności chemioterapii</p>	<p>Tak</p>	<p>alter</p>	<p>Nie</p>	<p>W analizie podstawowej uwzględniono koszt monitorowania chorych leczonych enzalutamidem, apalutamidem, kabazytakselem, dichlorkiem radu-223 oraz olaparybem na podstawie ryczałtu diagnostyki w programie lekowym (<i>Zarządzenie programy lekowe</i>) natomiast chorych leczonych docetakselem na podstawie ryczałtu oceny skuteczności chemioterapii (<i>Zarządzenie chemioterapia</i>).</p> <p>W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki wpływa uwzględnienie wariantu, w którym koszt monitorowania chorych określono na podstawie danych z raportu <i>NICE TA712</i>, w którym przedstawiono częstość, rodzaj oraz odsetek chorych, u których wykonuje się poszczególne świadczenia w ramach monitorowania leczenia, natomiast wycenę poszczególnych świadczeń przyjęto na podstawie <i>Zarządzenia programy lekowe, Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenia chemioterapia, Zarządzenia rehabilitacja</i>.</p> <p>Szczegółowe dane dotyczące odsetków oraz częstości wykonywanych świadczeń z raportu <i>NICE TA712</i> przedstawiono w załączonym dokumencie elektronicznym</p>	<p><i>Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie chemioterapia, NICE TA712, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie rehabilitacja</i></p>
---	------------	--------------	------------	---	---

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
				stanowiącym nieodłączony element niniejszej analizy.	
Dawkowanie enzalutamidu na podstawie	ChPL Xtandi™	alter	Badanie ARCHES	W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie dawkowania enzalutamidu w stanie mHSPC na podstawie danych z badania ARCHES.	ChPL Xtandi™, ARCHES
Ceny leków zgodne z	Ustawą o refundacji przed nowelizacją	alter	DNUR	W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie wyceny dla poszczególnych leków zgodnej z dużą nowelizacją ustawy refundacyjnej (DNUR).	Ustawa o refundacji, DNUR

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
Chorzy korzystają z darmowych leków 65+	Tak, wszyscy	alter	Nie, żaden	Wariant ten obejmuje wyłącznie zmianę kosztową dopłat pacjenta. Wyniki analizy wrażliwości dla tego wariantu odzwierciedlają perspektywę wspólną, gdyż w analizie podstawowej (początkowy wiek chorych w modelu wynosi 70 lat a zatem wszyscy chorzy stosują darmowe leki 65+) perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.	<i>Wykaz leków refundowanych</i>
Dzienny koszt opieki paliatywnej (PLN)	697,34	n/d		Dzienny koszt opieki paliatywnej oszacowano jako średnią z 3 świadczeń: osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo	<i>Zarządzenie opieka paliatywna</i>
Średni jednorazowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)	75,00	n/d		Założono, że koszt związany ze zdarzeniem niepożądanym będzie rozliczany w ramach świadczenia: W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	<i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i>

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

Tabela 37.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Analiza podstawowa	Wariant rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości	Źródła danych dla modelowania
Zastosowana technika modelarska	Model Markowa	Model podzielonego przeżycia	<i>Założenie</i>
Modelowanie przeżycia całkowitego – ramię ADT	Rozkład log-logistyczny	Rozkład wykładniczy	Łączne dane KM z badania ARCHES i ENZAMET odpowiednio dla populacji HVD i LVD
		Rozkład Weibulla	
		Rozkład log-normalny	
		Rozkłada Gamma	
		Rozkład Gompertza	
Modelowanie przeżycia całkowitego – ramię ENZ	Rozkład log-logistyczny	Rozkład wykładniczy	Łączne dane KM z badania ARCHES i ENZAMET odpowiednio dla populacji HVD i LVD
		Rozkład Weibulla	
		Rozkład log-normalny	
		Rozkłada Gamma	
		Rozkład Gompertza	
Modelowanie przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – ramię ADT	Rozkład log-normalny	Rozkład wykładniczy	Dane KM z badania ARCHES dla populacji HVD
		Rozkład Weibulla	
		Rozkład log-logistyczny	
		Rozkłada Gamma	
		Rozkład Gompertza	
Modelowanie przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – ramię ENZ	Rozkład log-normalny	Rozkład wykładniczy	Dane KM z badania ARCHES dla populacji HVD
		Rozkład Weibulla	
		Rozkład log-logistyczny	
		Rozkłada Gamma	
		Rozkład Gompertza	
Modelowanie przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – ramię ADT	Rozkład Weibulla	Rozkład wykładniczy	Dane KM z badania ARCHES dla populacji LVD
		Rozkład log-normalny	
		Rozkład log-logistyczny	
		Rozkłada Gamma	
		Rozkład Gompertza	
	Rozkład Weibulla	Rozkład wykładniczy	

Obszar modelowania	Analiza podstawowa	Wariant rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości	Źródła danych dla modelowania
Modelowanie przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – ramię ENZ		Rozkład log-normalny	Dane KM z badania <i>ARCHES</i> dla populacji LVD
		Rozkład log-logistyczny	
		Rozkład Gamma	
		Rozkład Gompertza	

8. Wyniki analizy

8.1. 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.

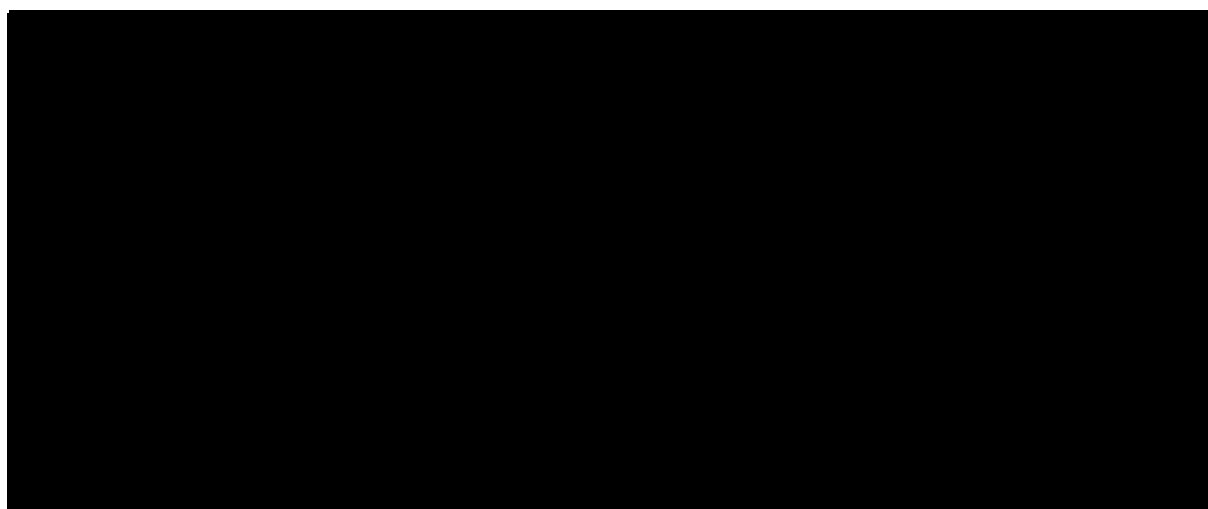
Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 38.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz ADT (populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI)

Tabela 39.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz ABI, APA, RT (populacja LVD)



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

Tabela 40.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku – ENZ+ADT vs ADT (populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI)

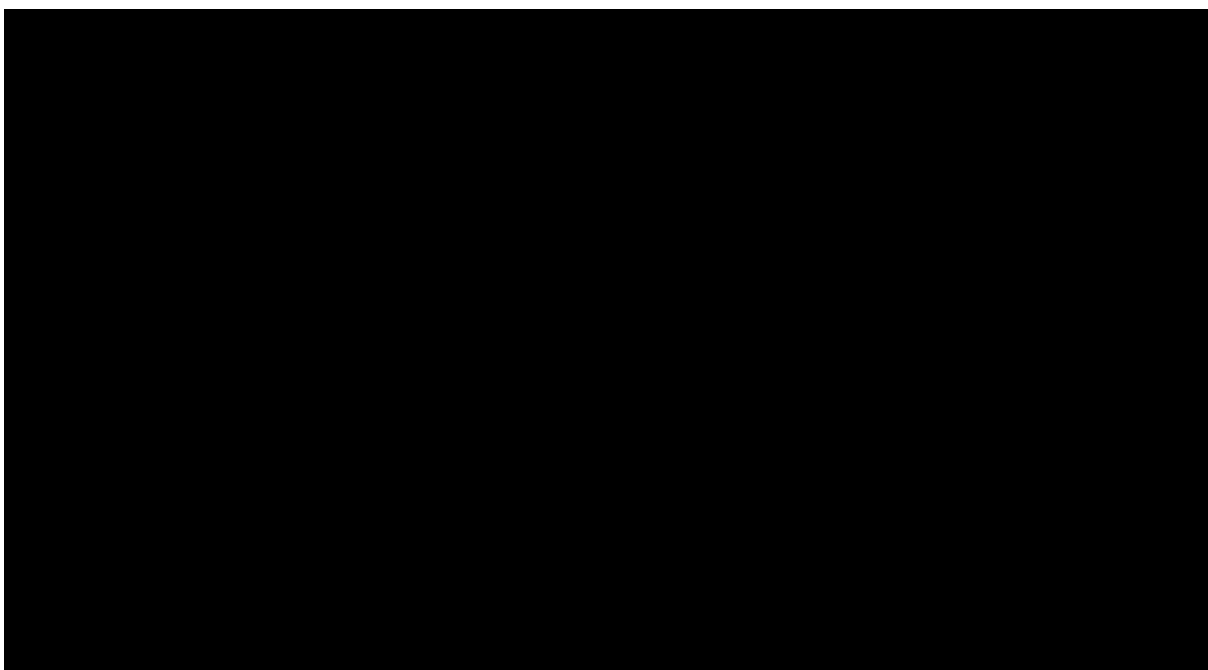
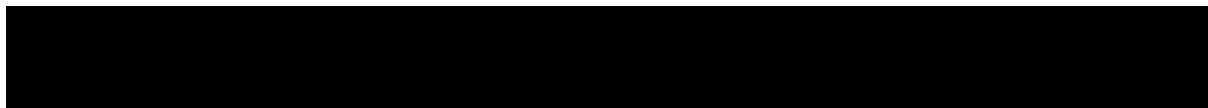


Tabela 41.

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



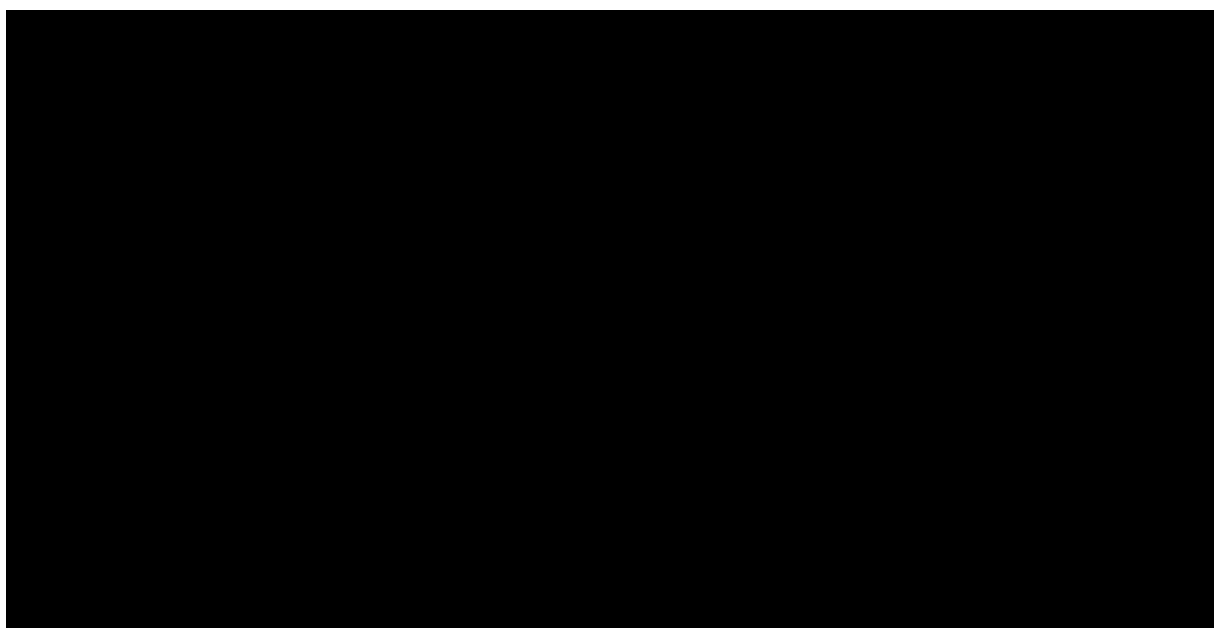


Tabela 42.

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

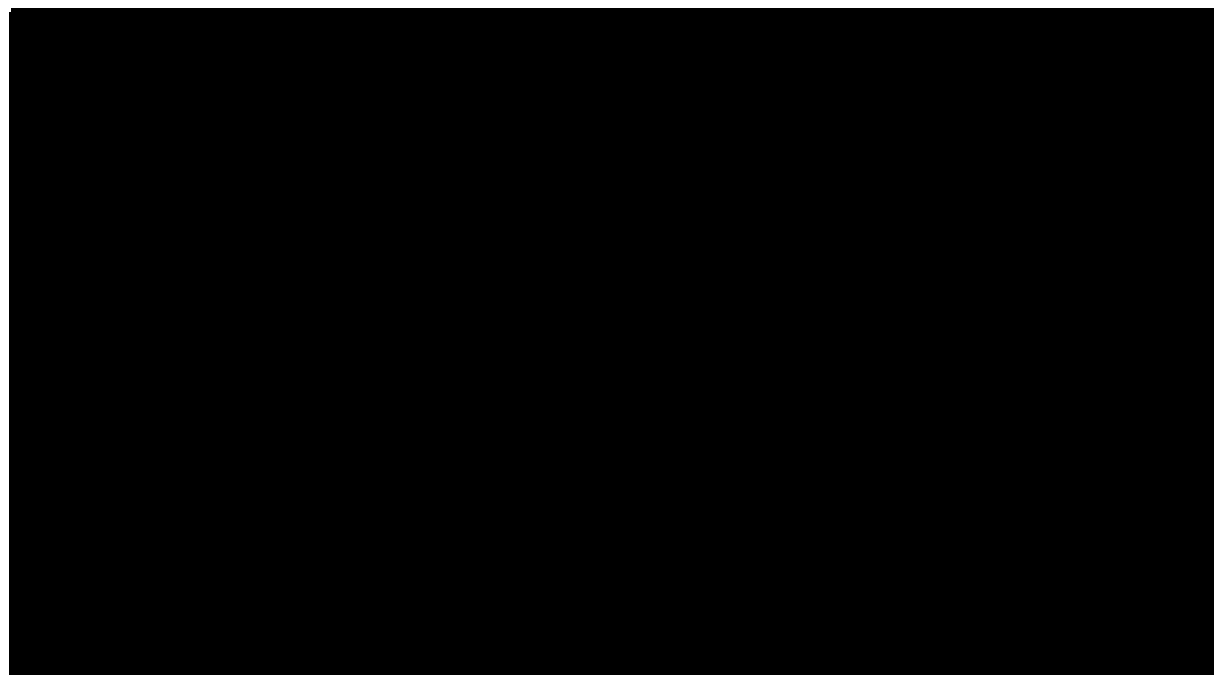
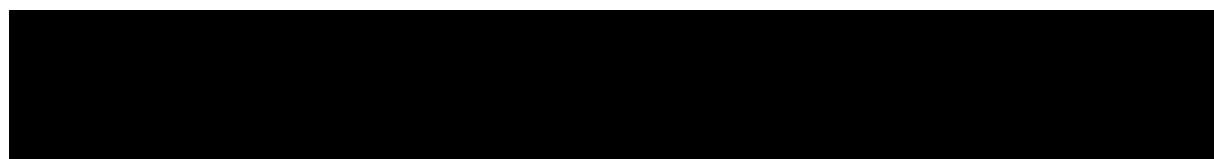
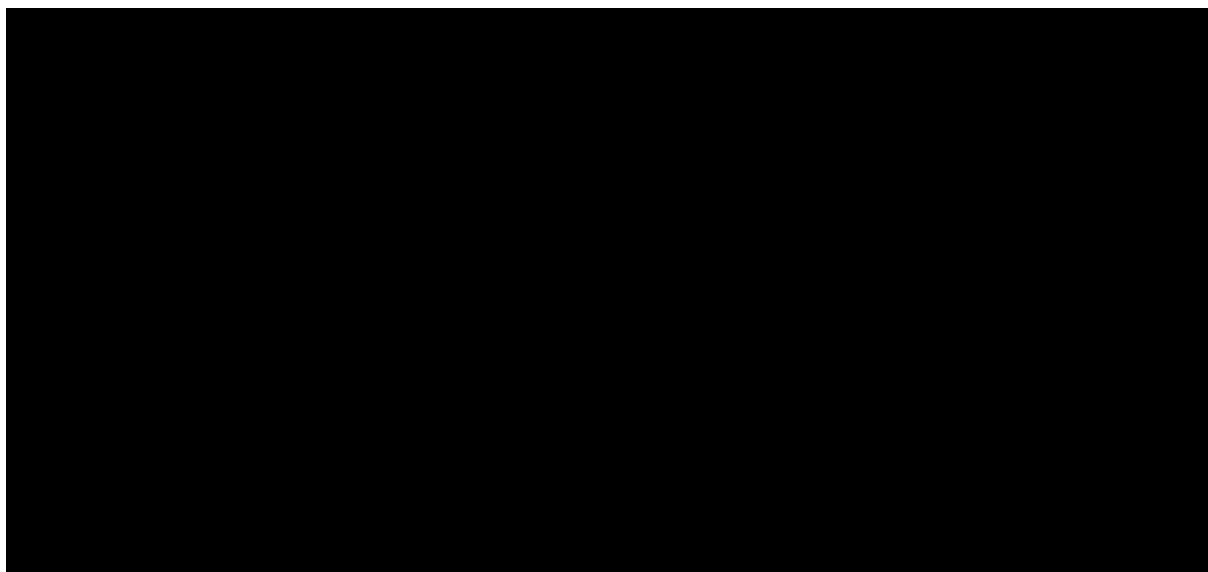


Tabela 43.

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





9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

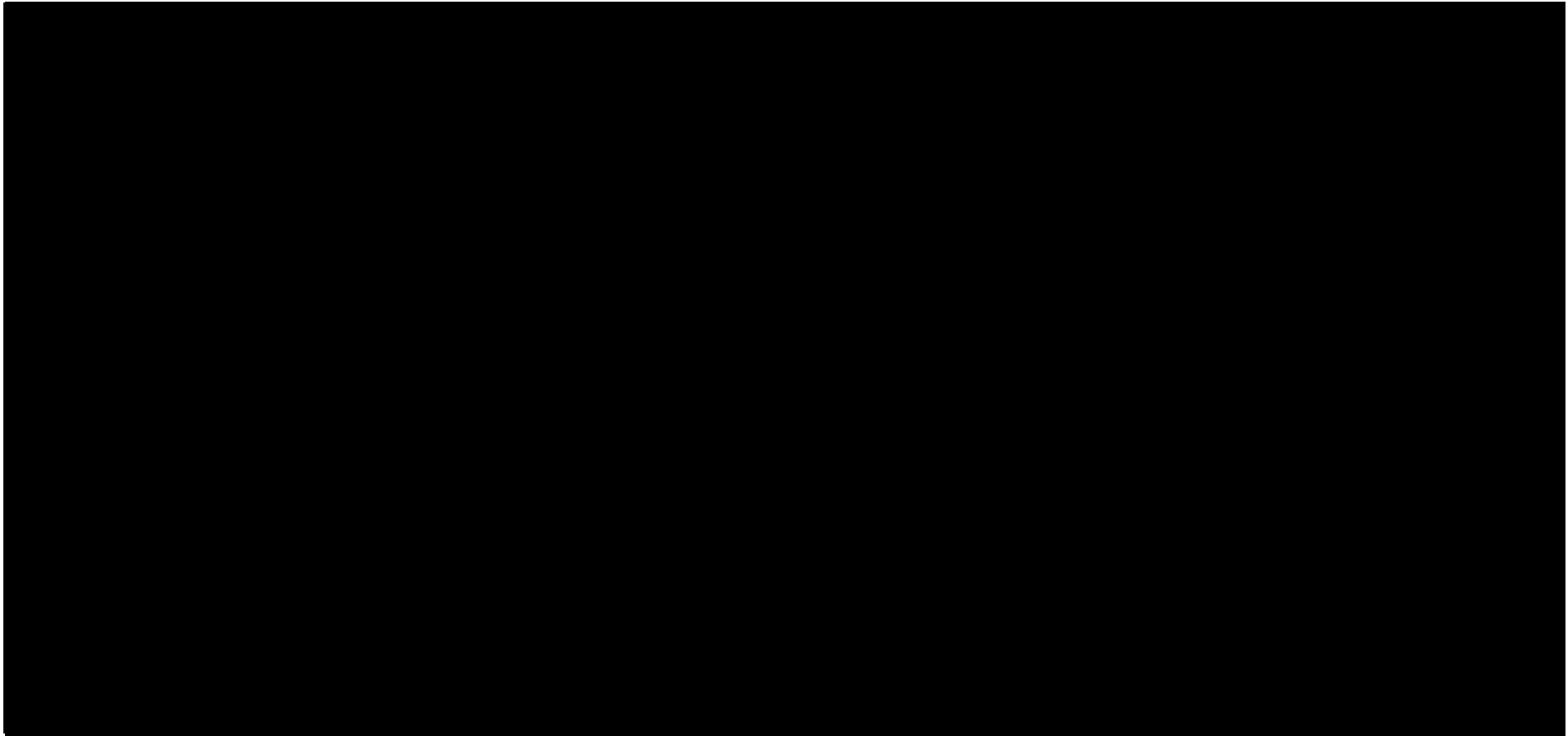
Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

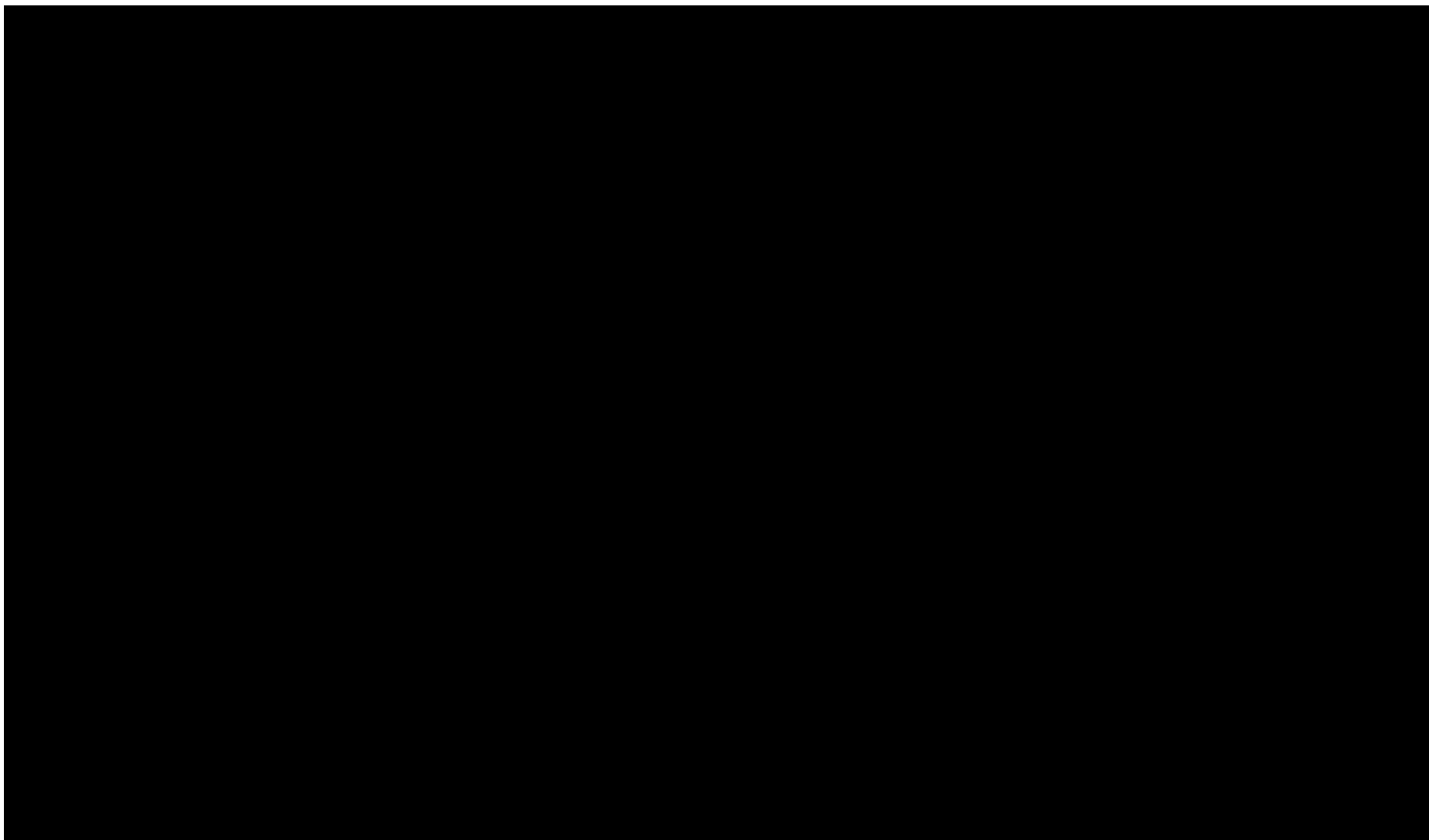
9.1. Analiza wartości skrajnych

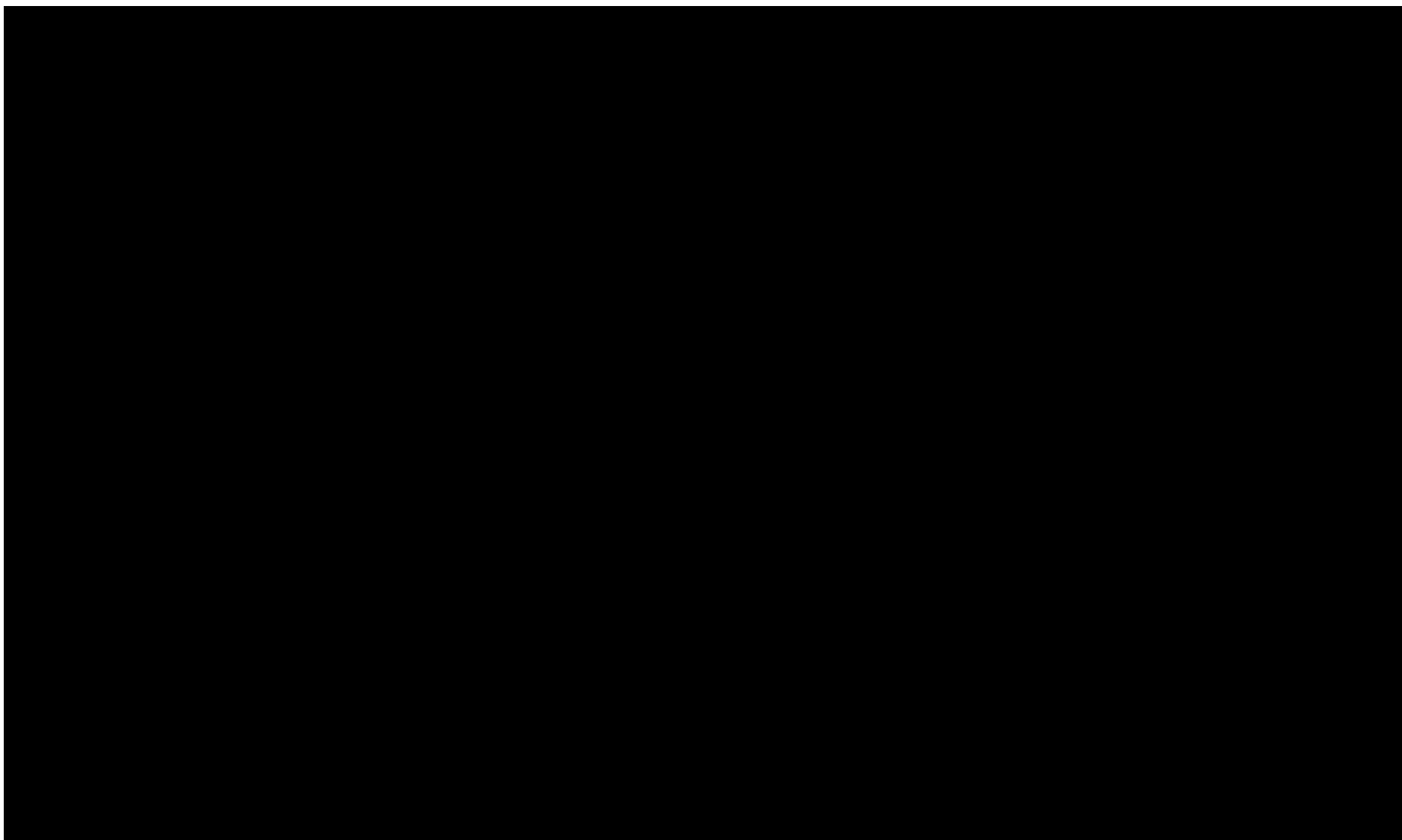
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 44.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI)







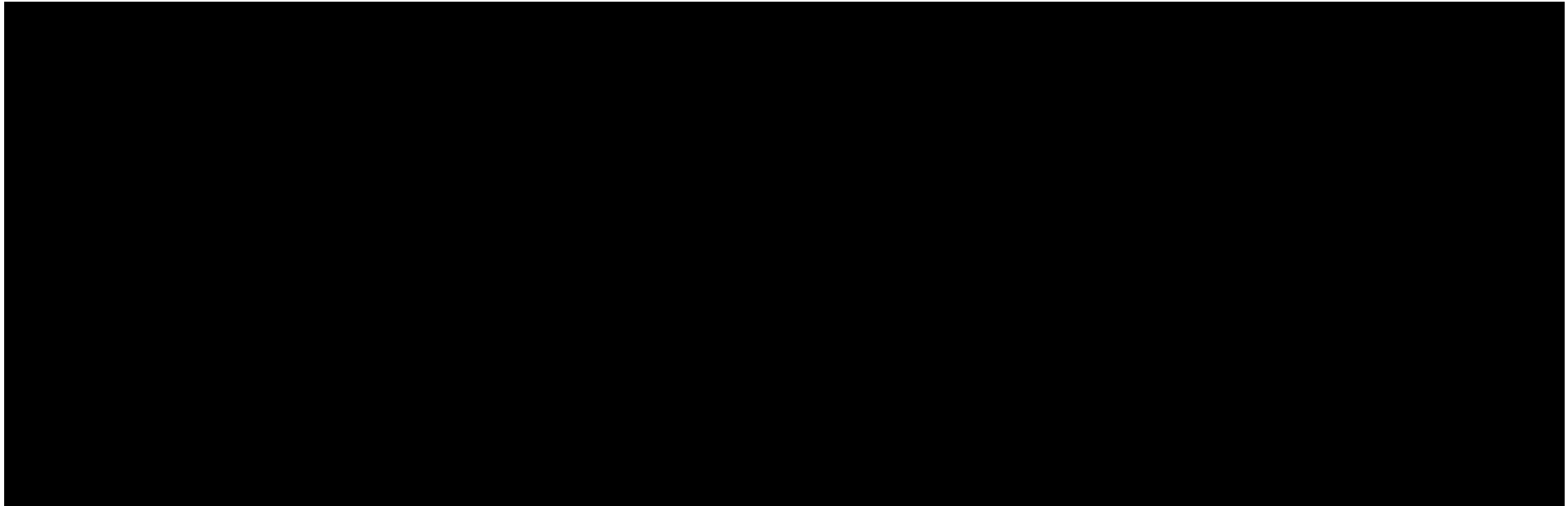
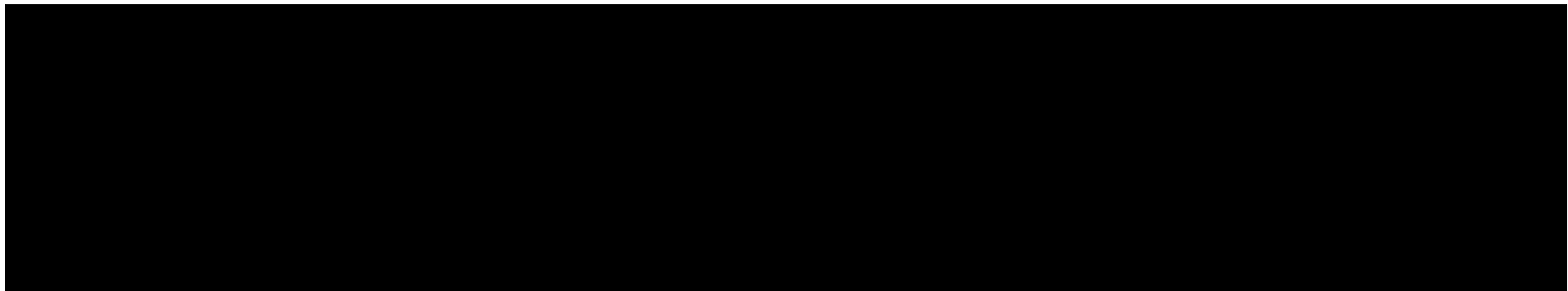
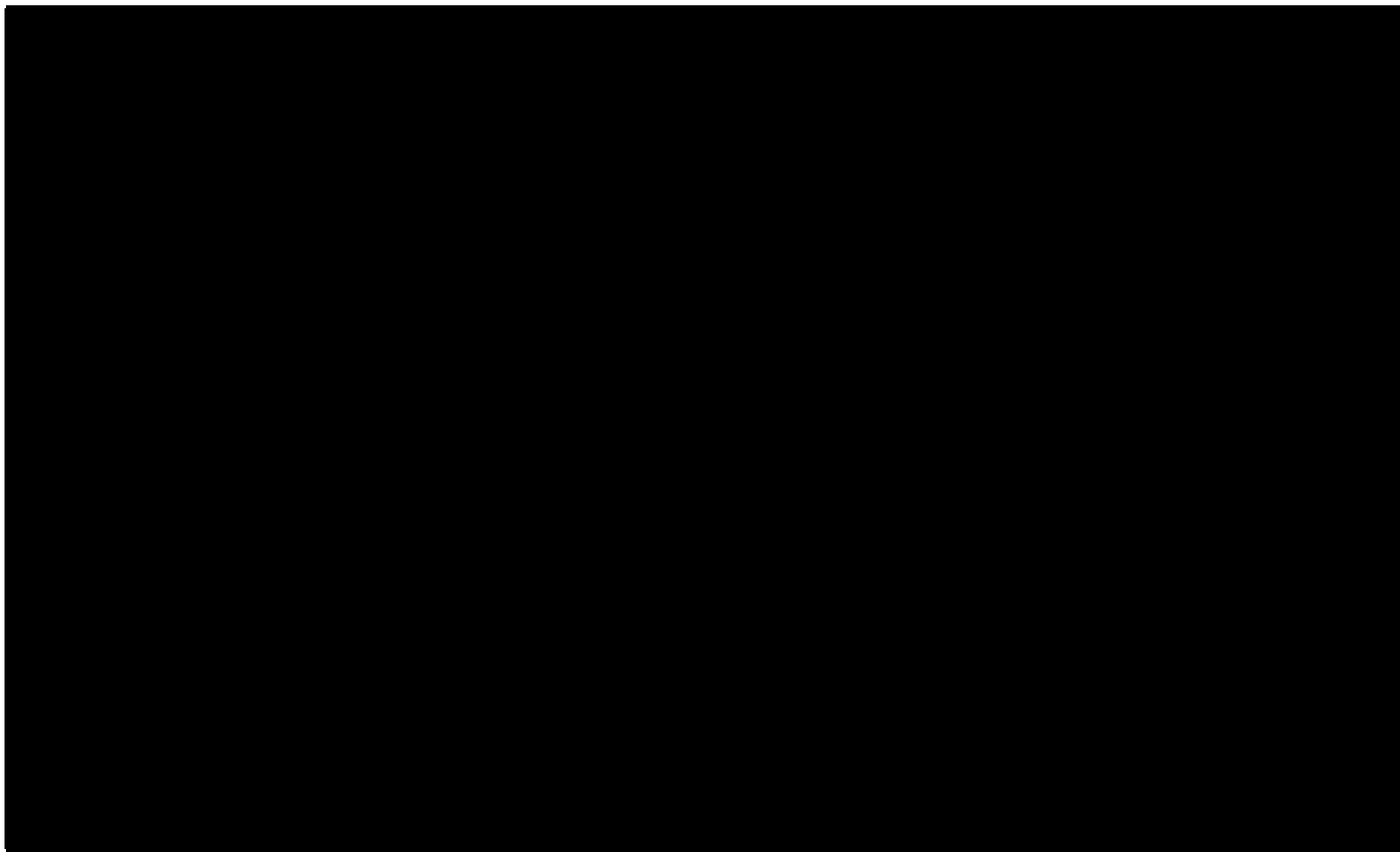
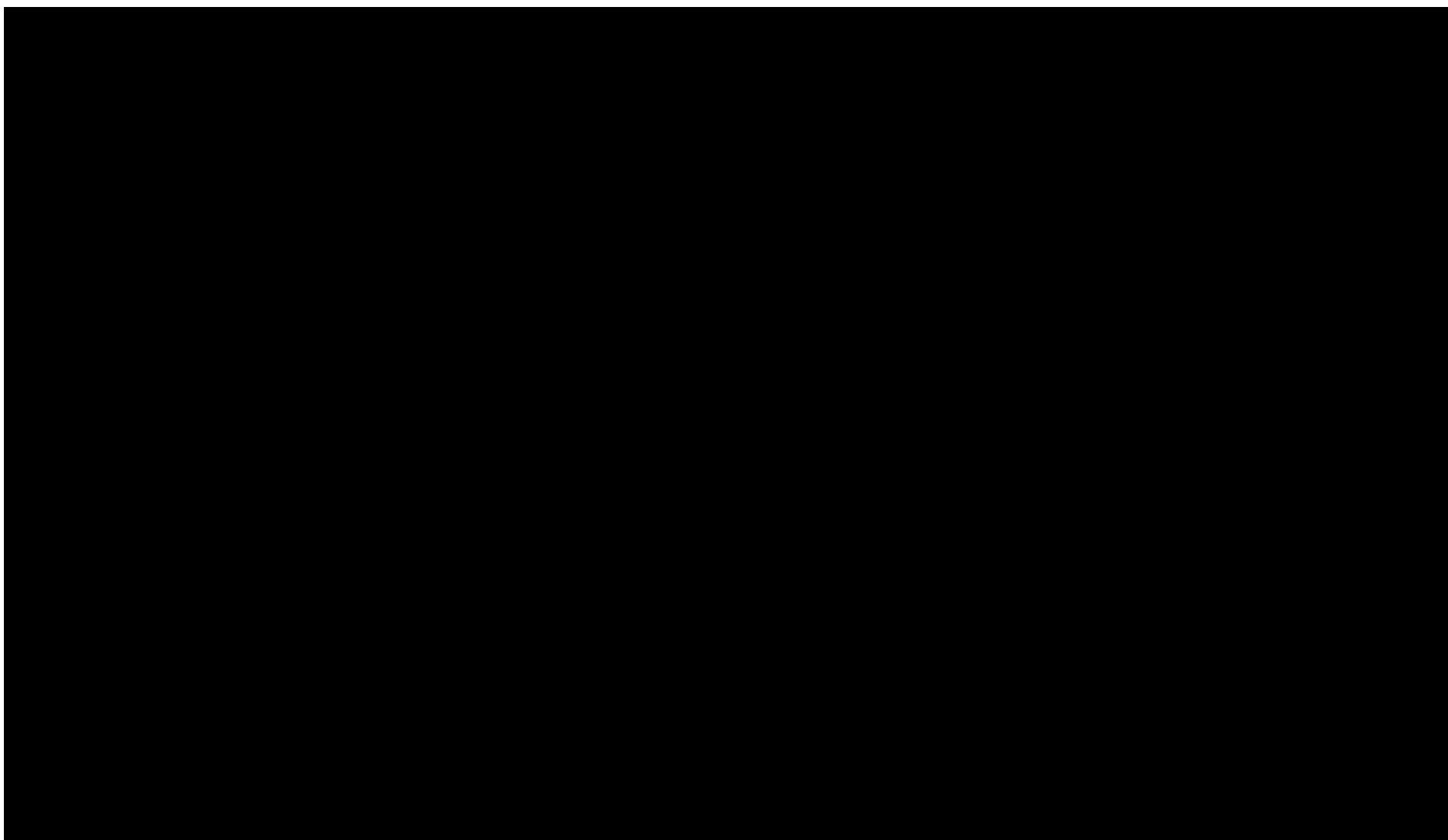


Tabela 45.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI)







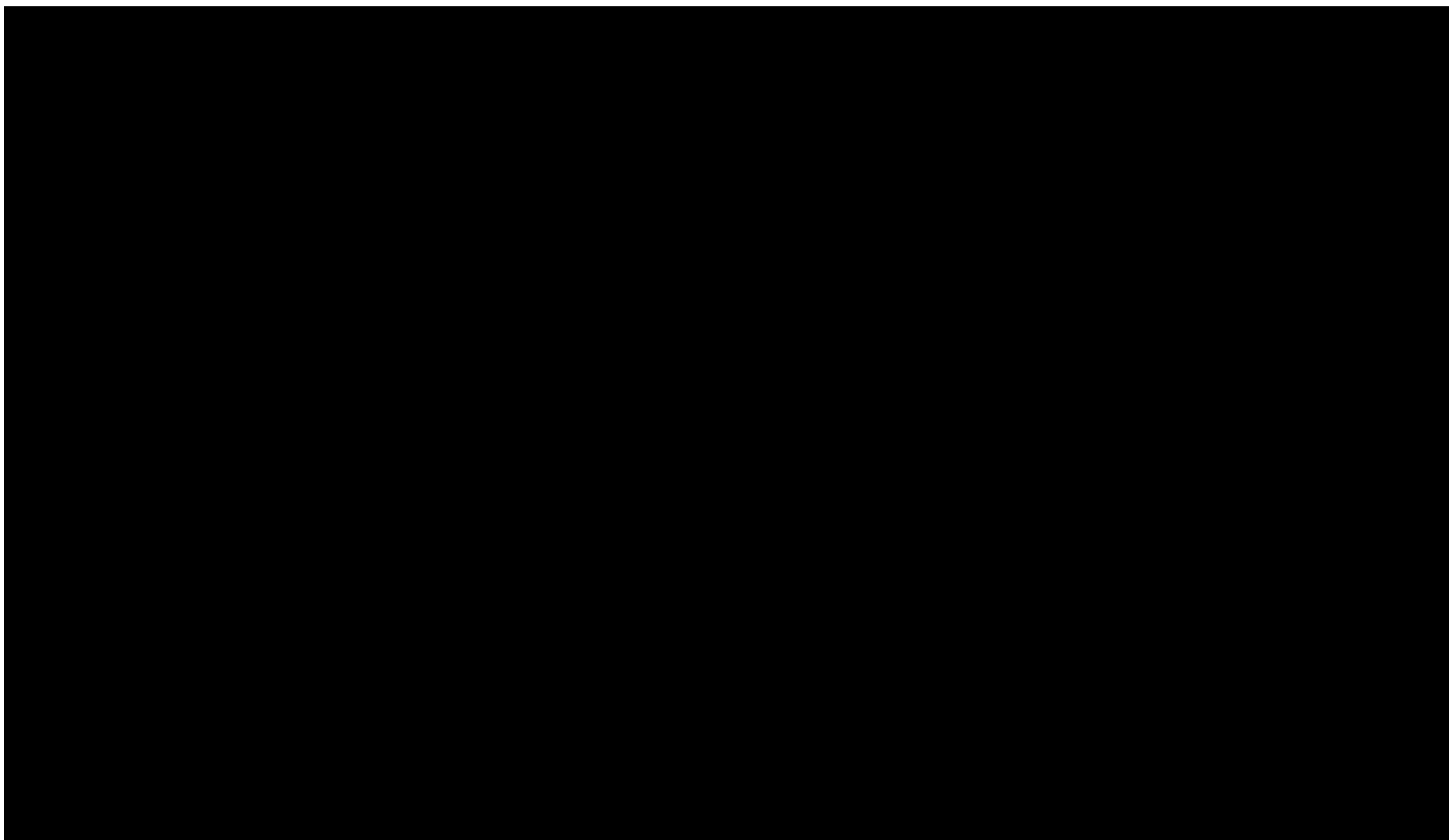
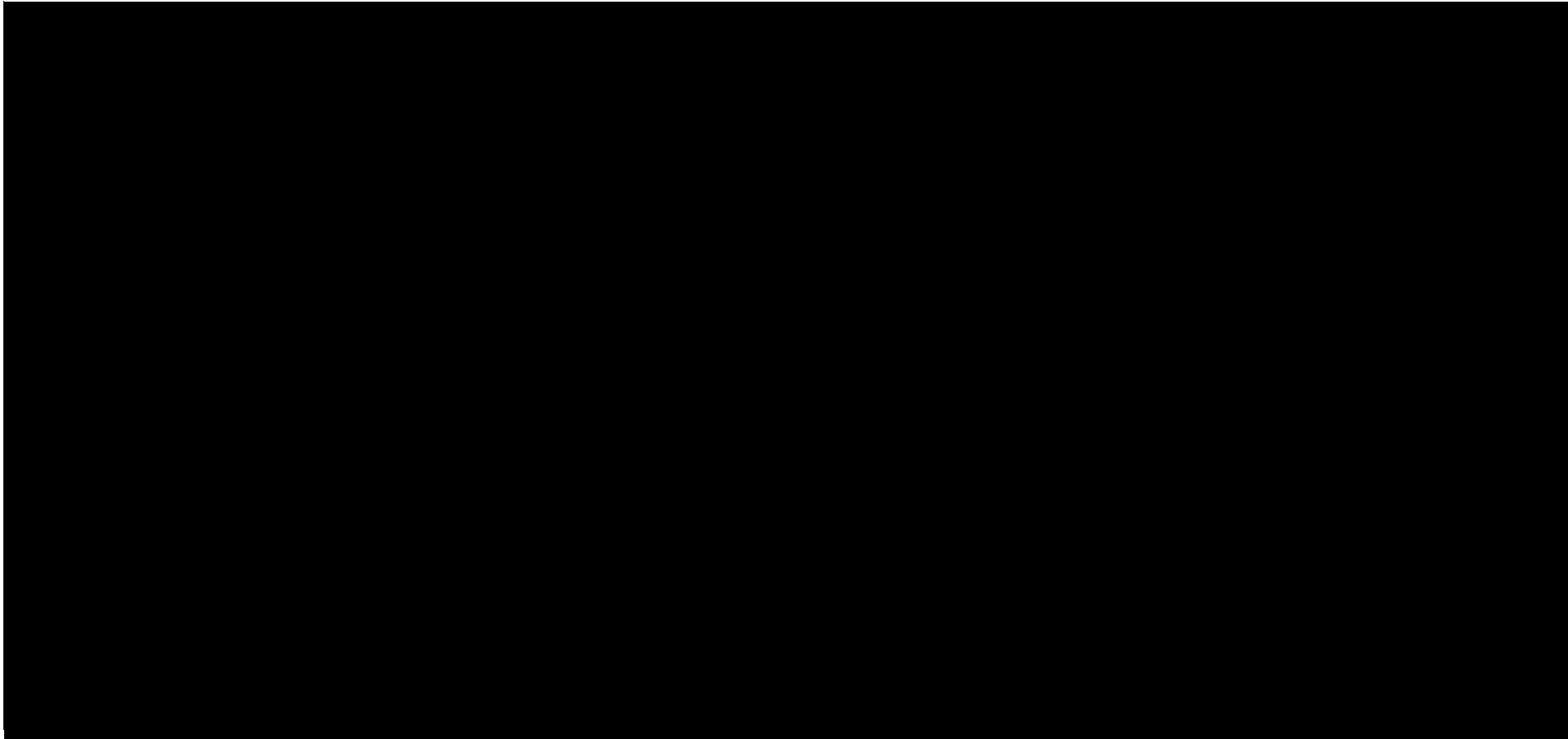
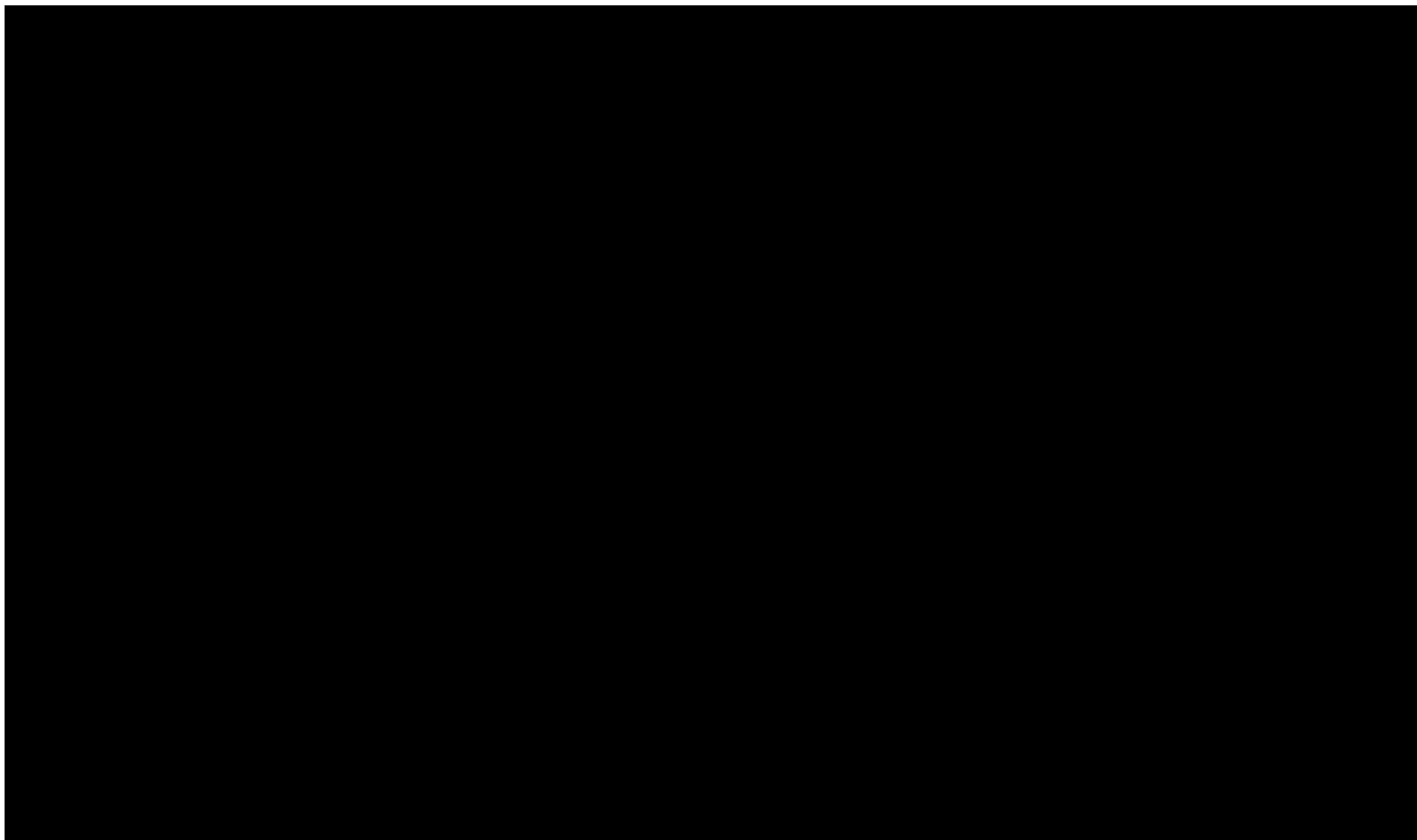
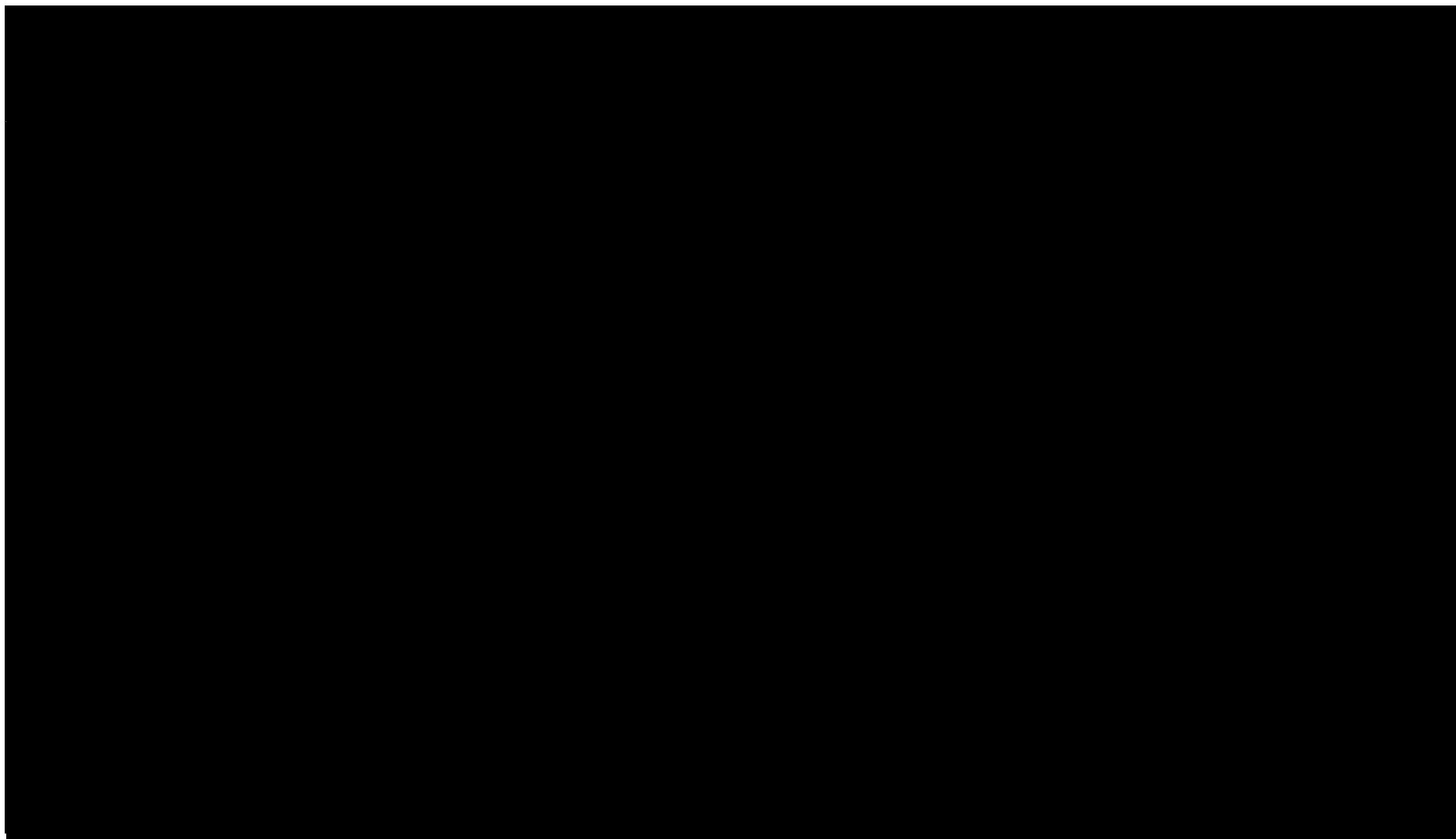


Tabela 46.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs ABI+ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (populacja LVD)







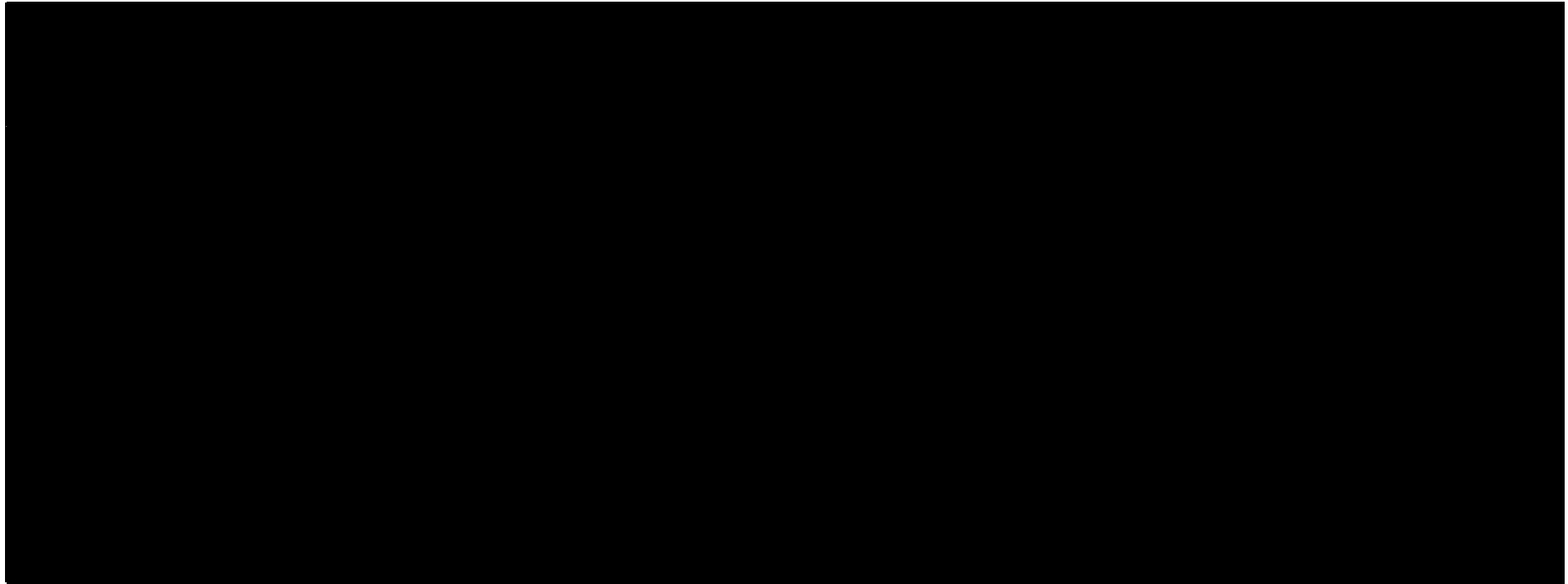
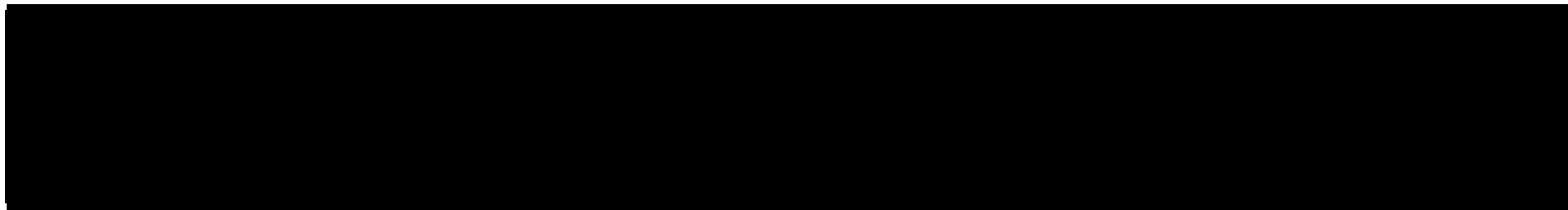
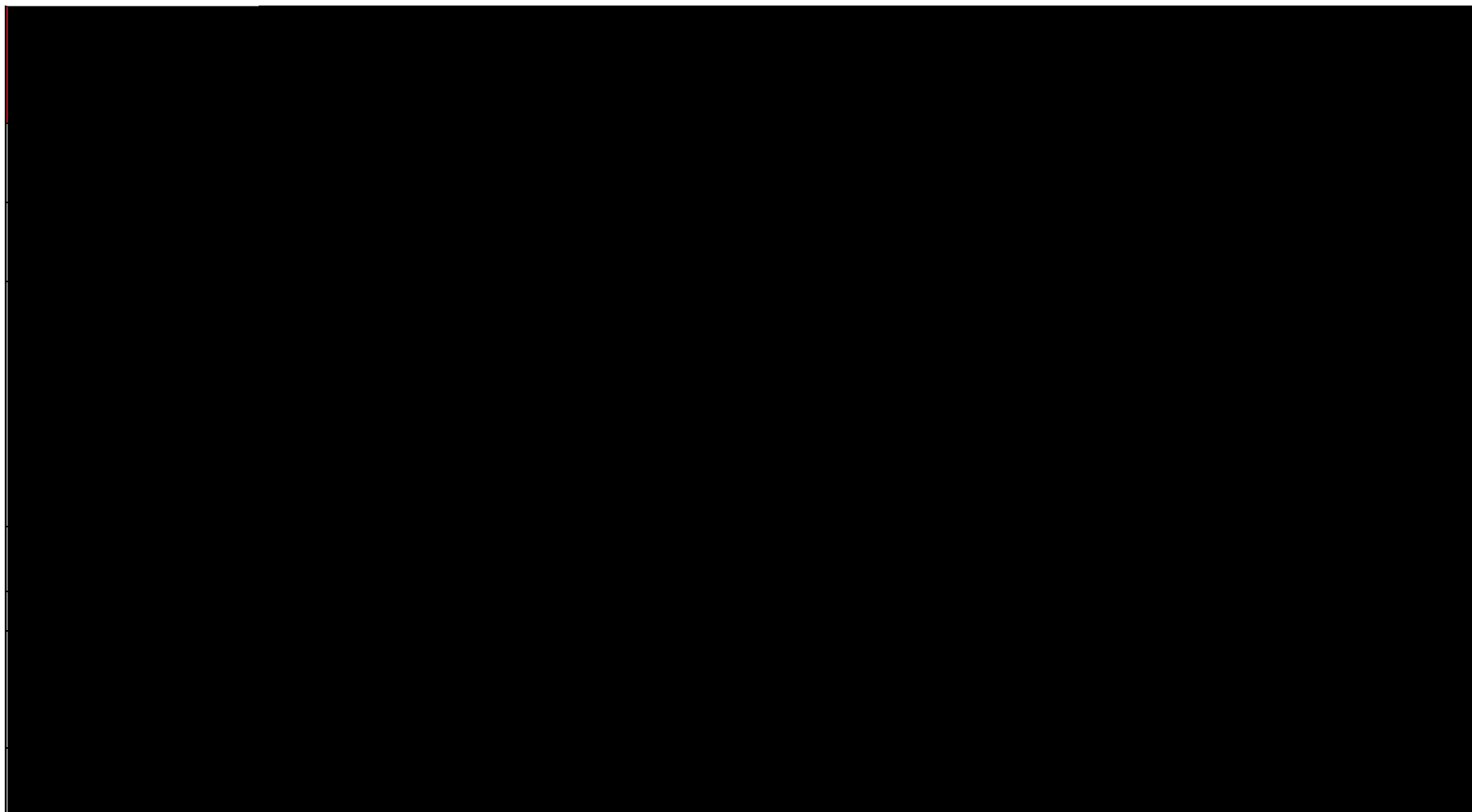
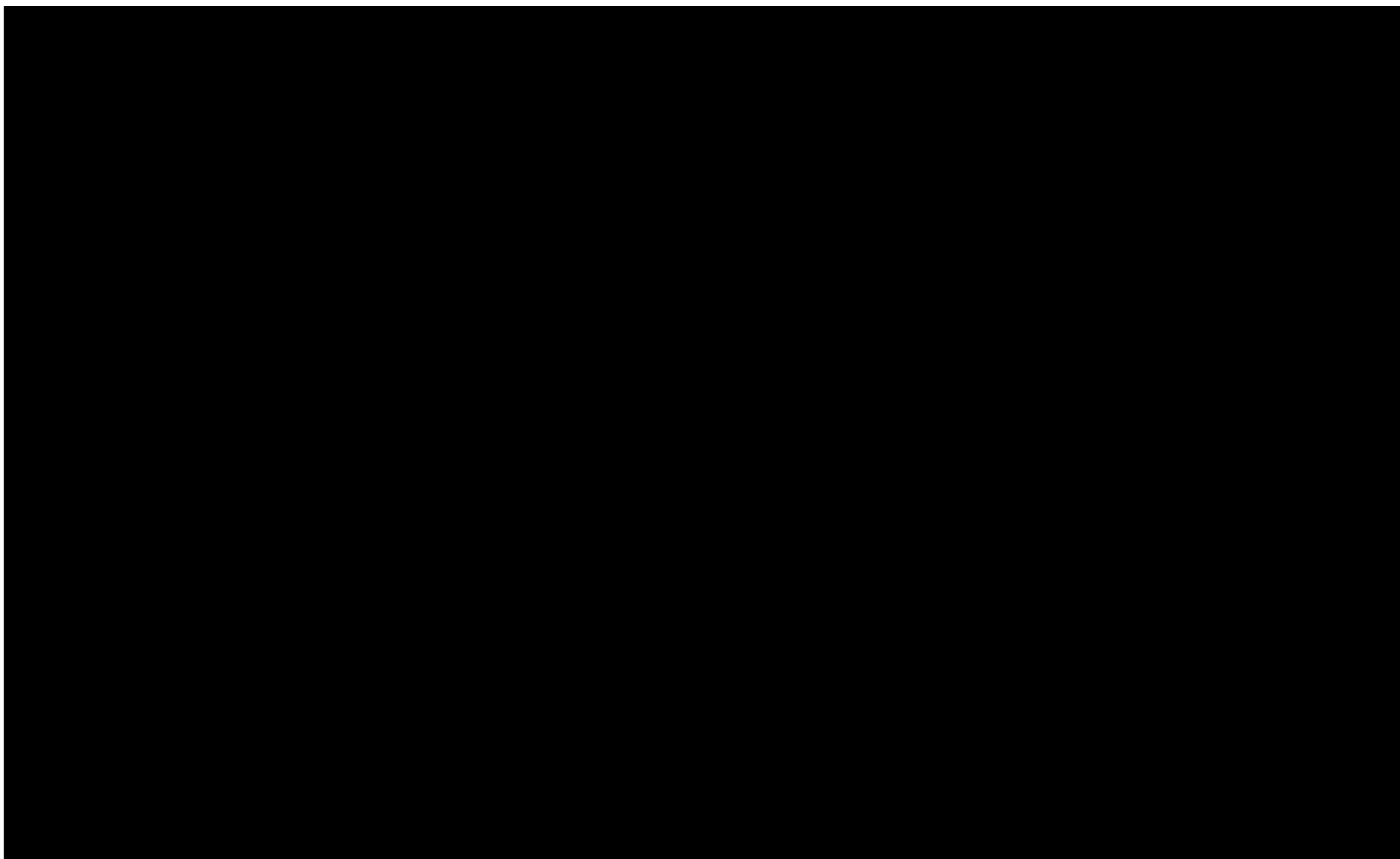


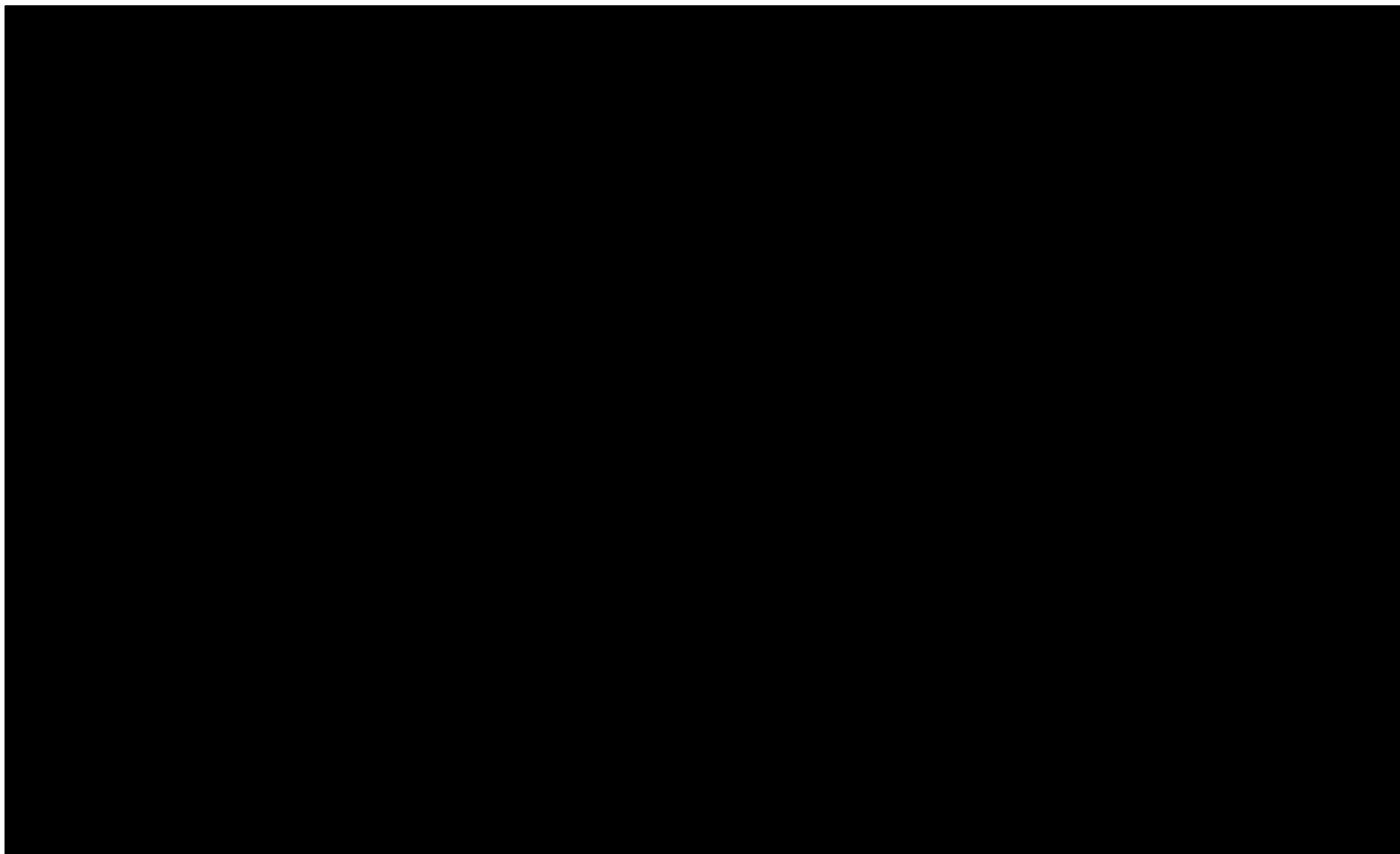
Tabela 47.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs ABI+ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (populacja LVD)









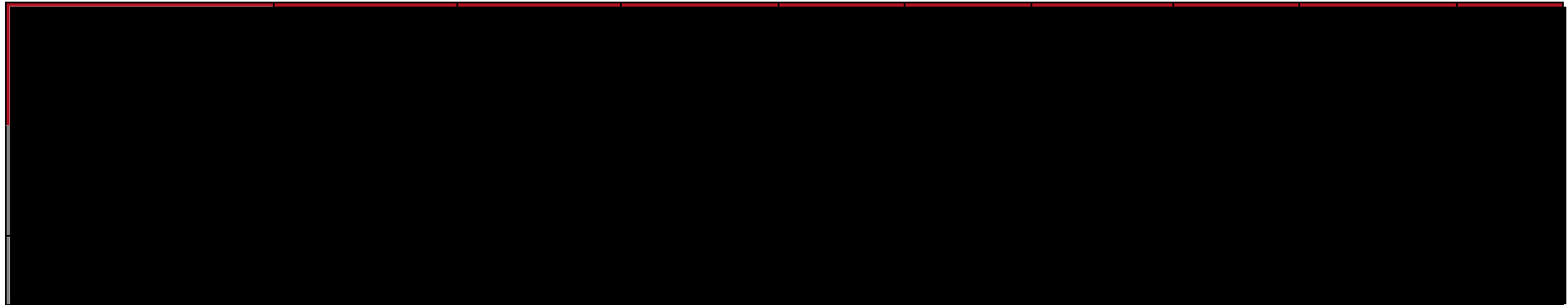
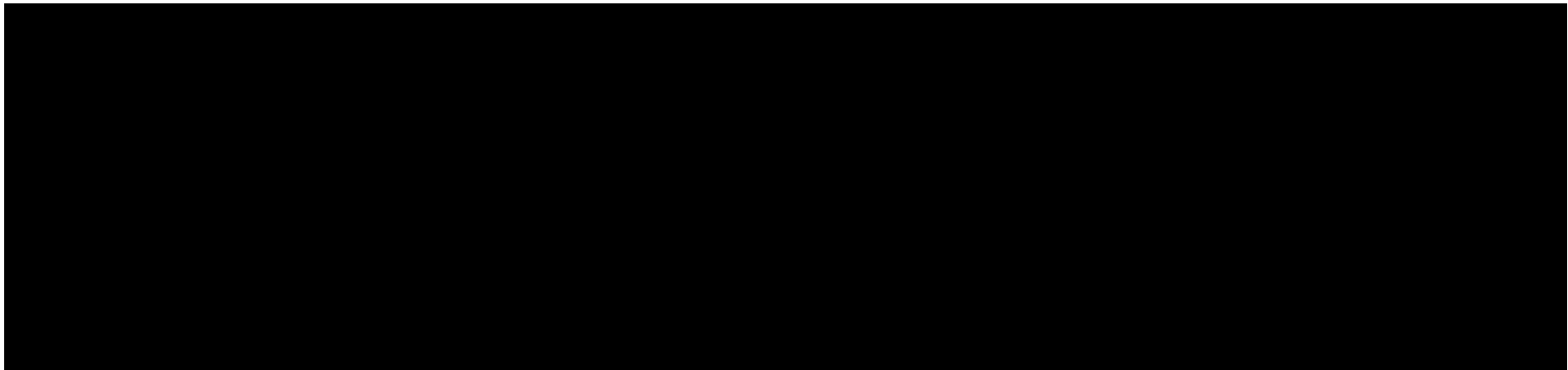
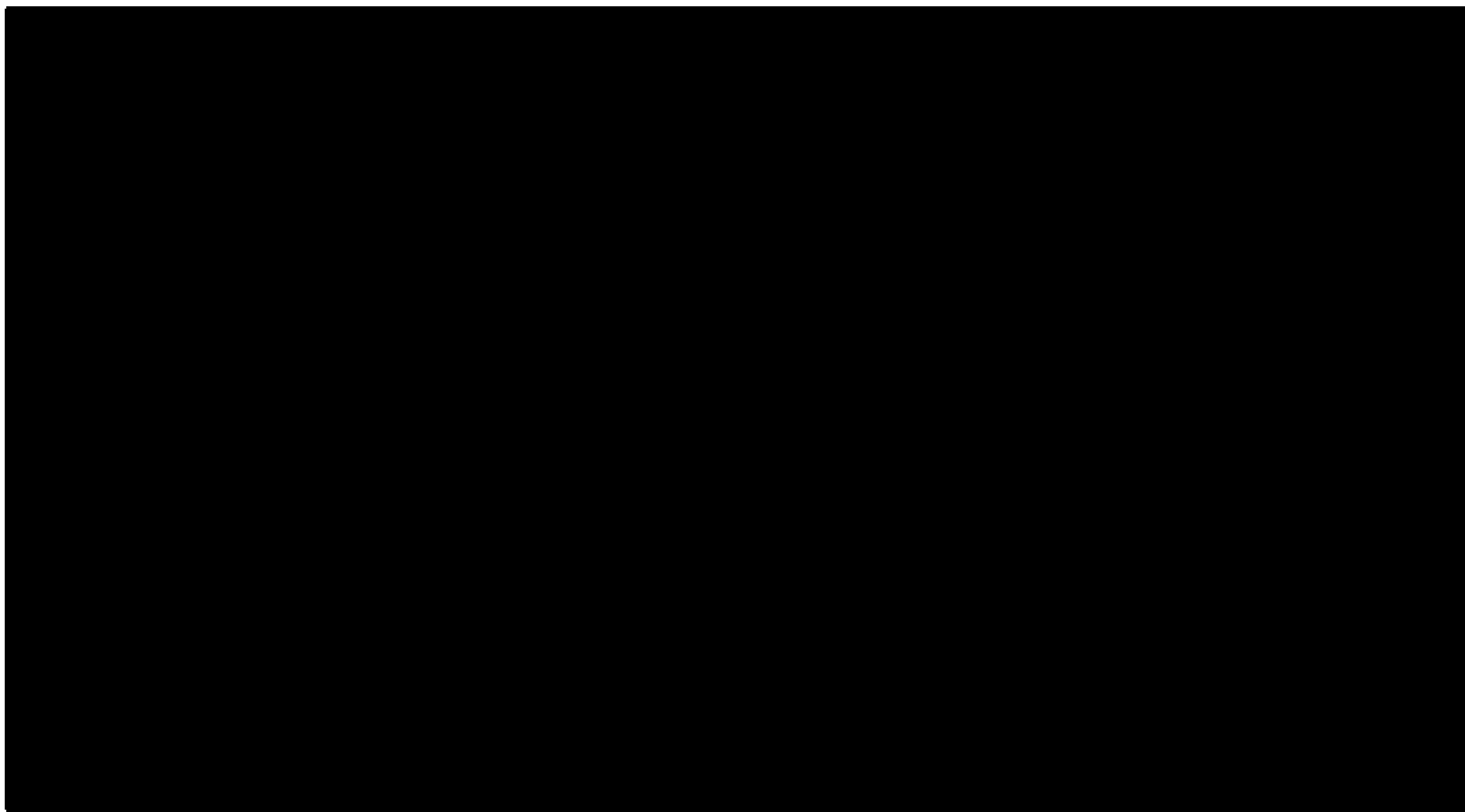
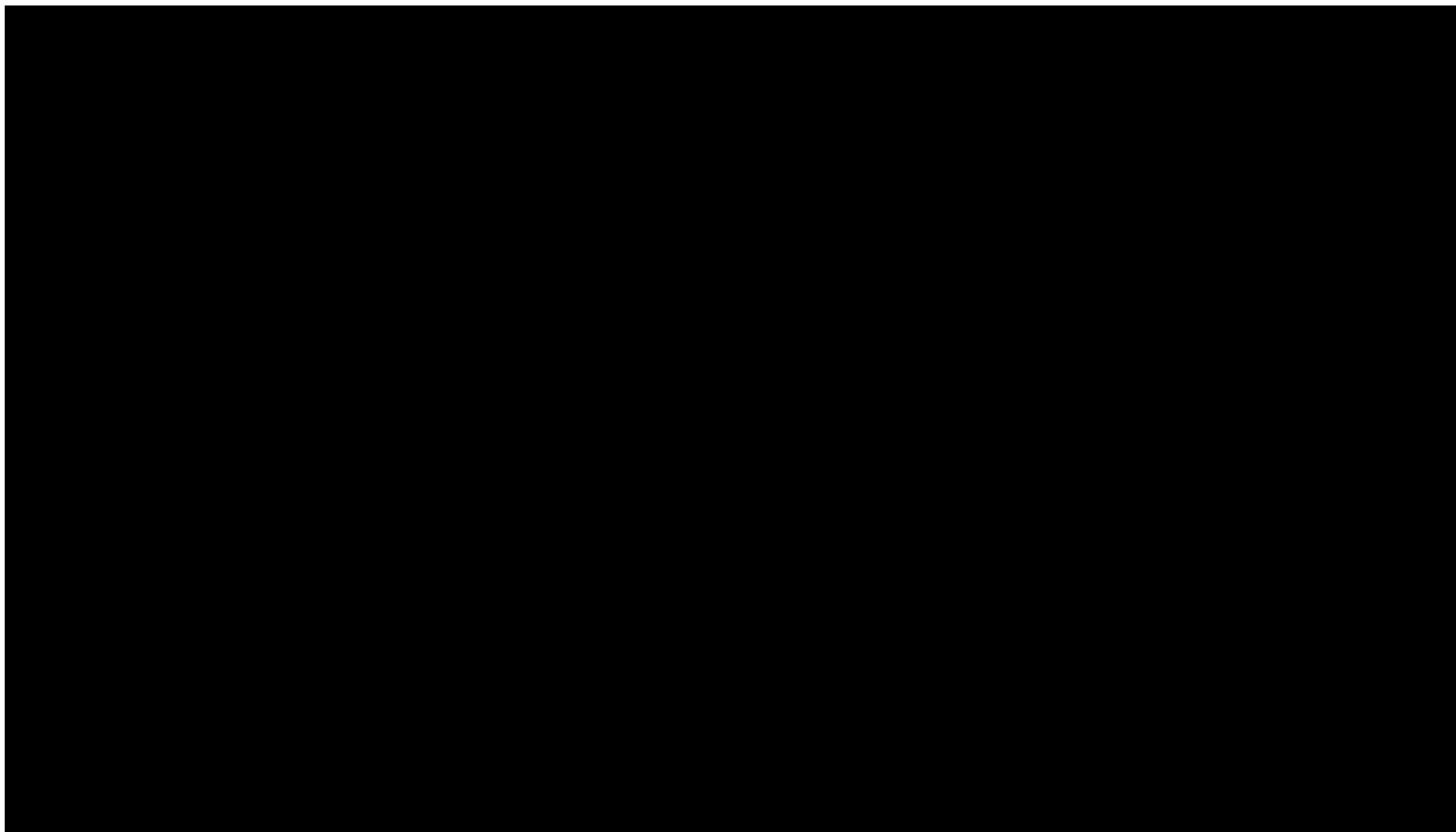
A large black rectangular redaction box covering the content of the table.

Tabela 48.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs APA+ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (populacja LVD)

A large black rectangular redaction box covering the content of the table.





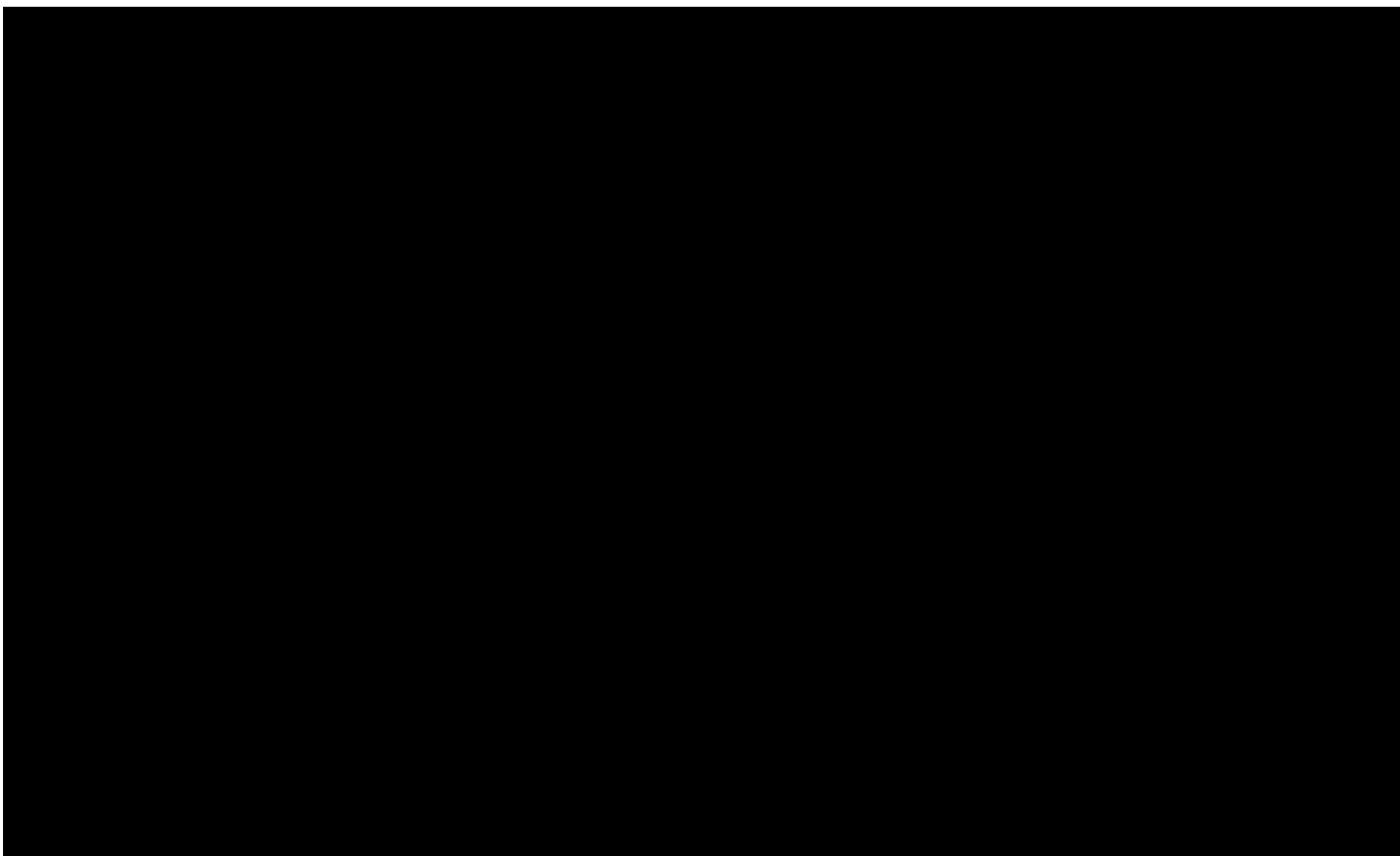
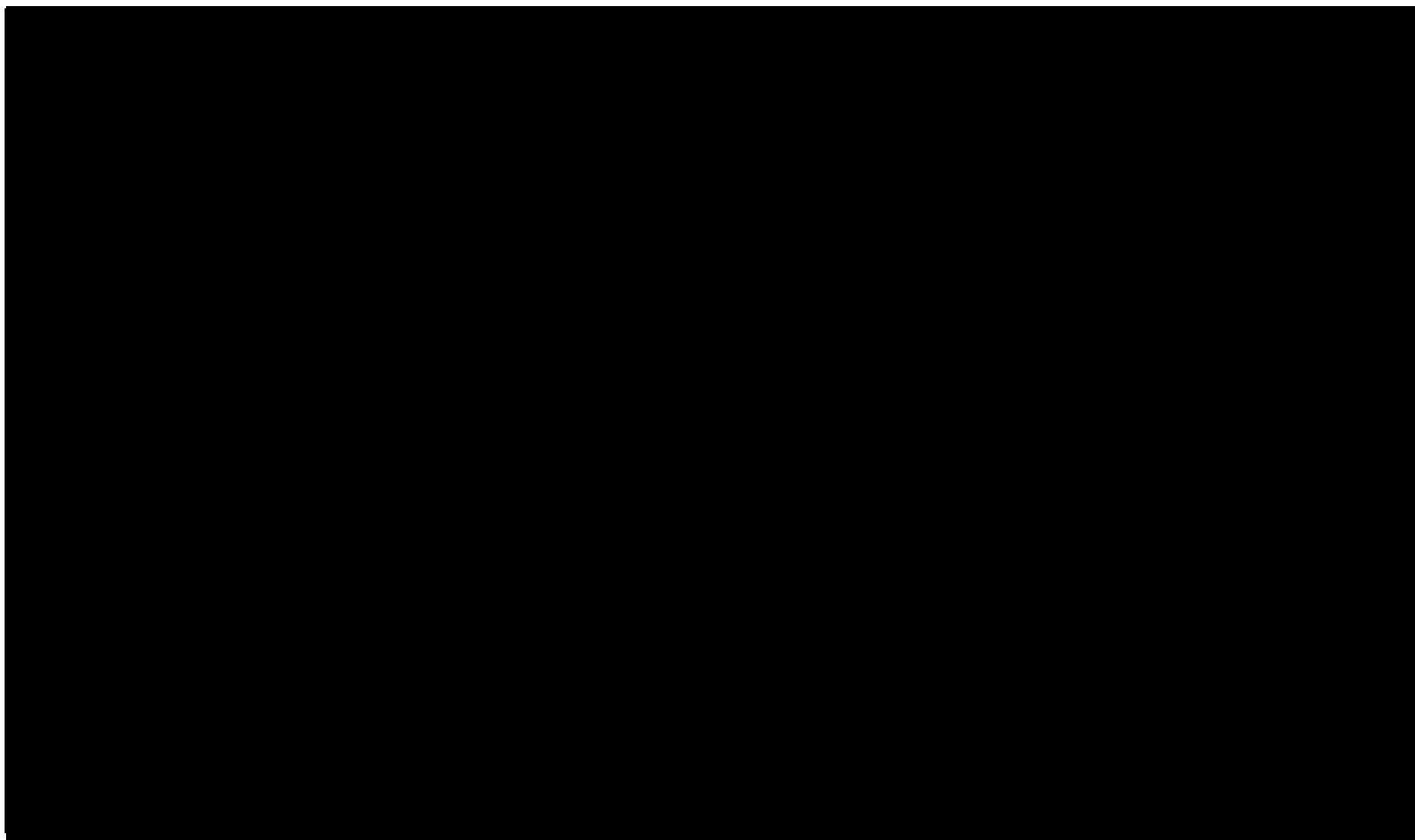
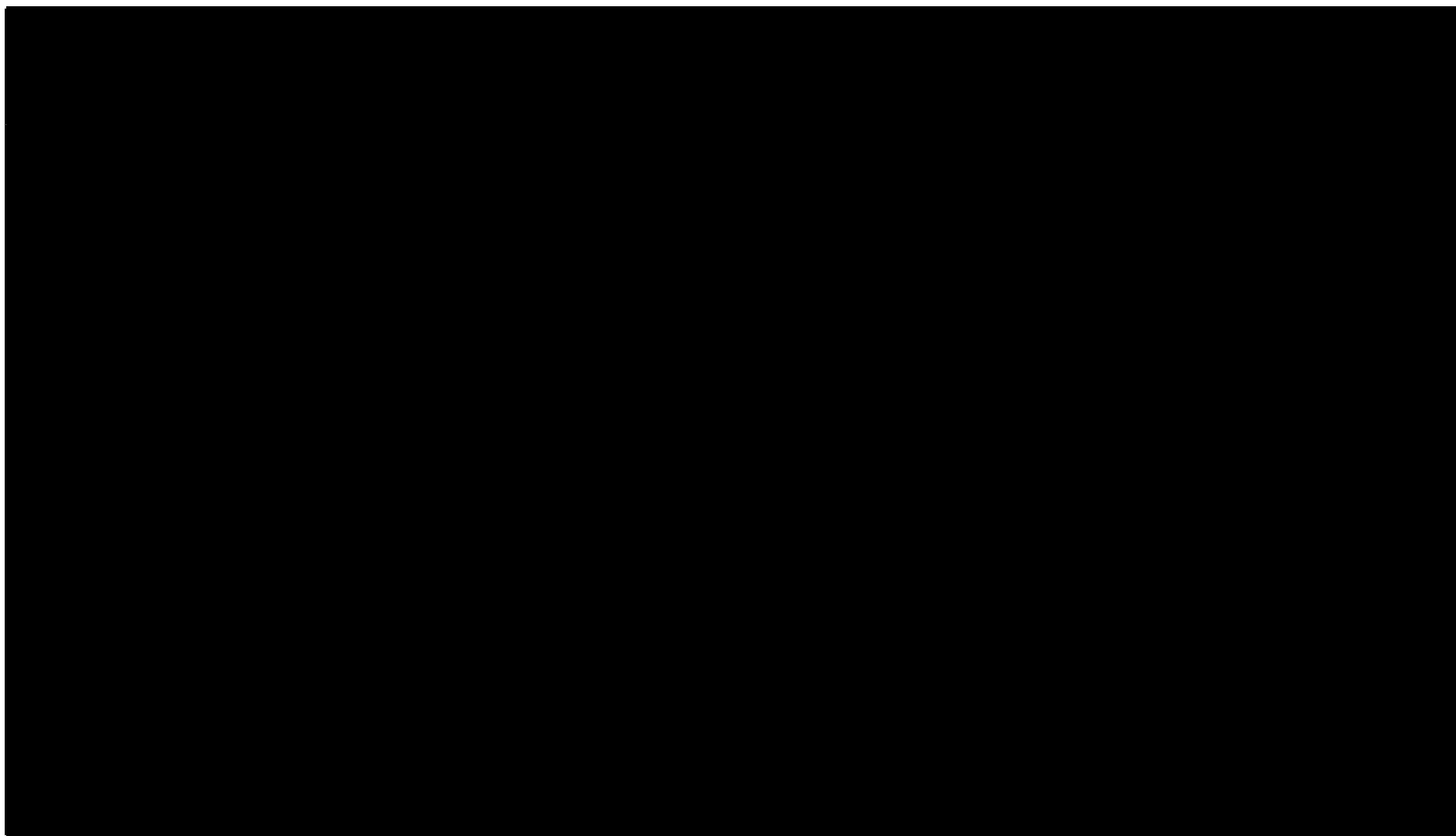


Tabela 49.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs APA+ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (populacja LVD)





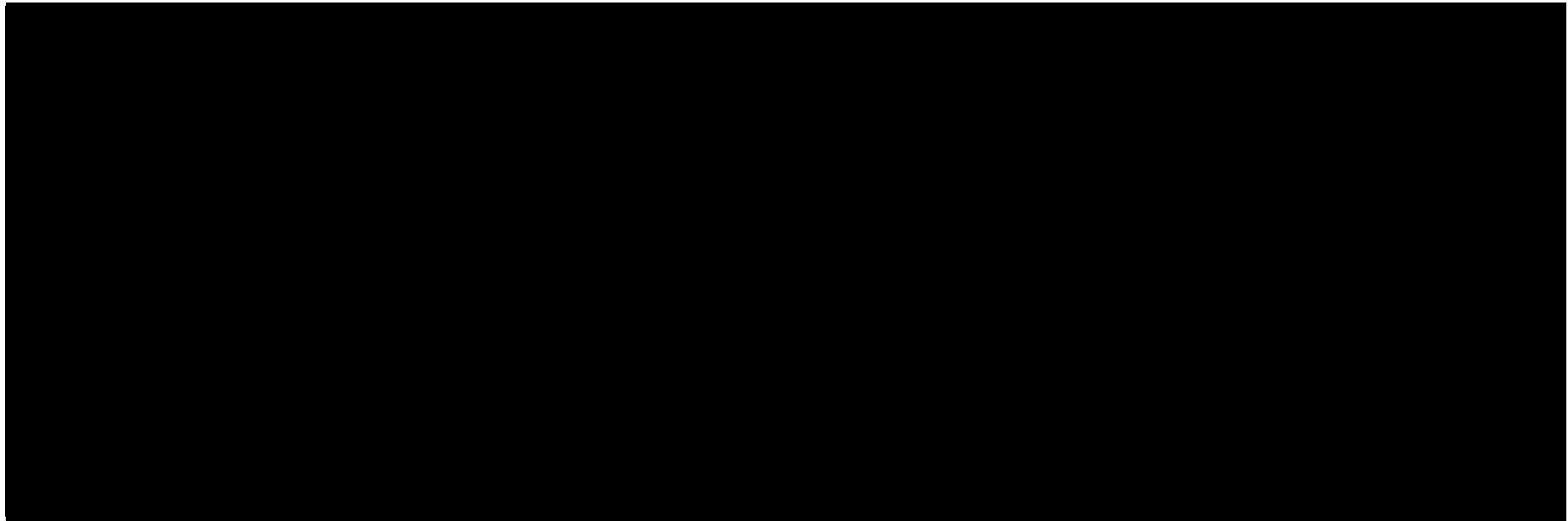
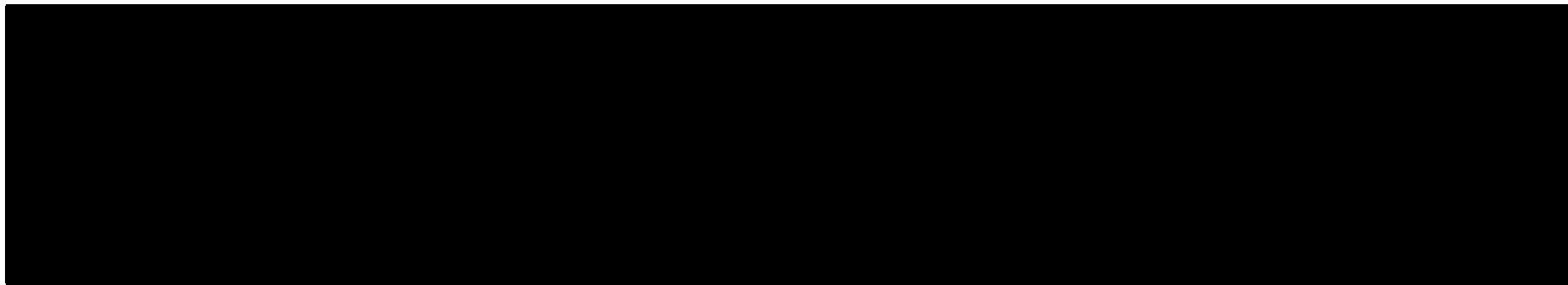
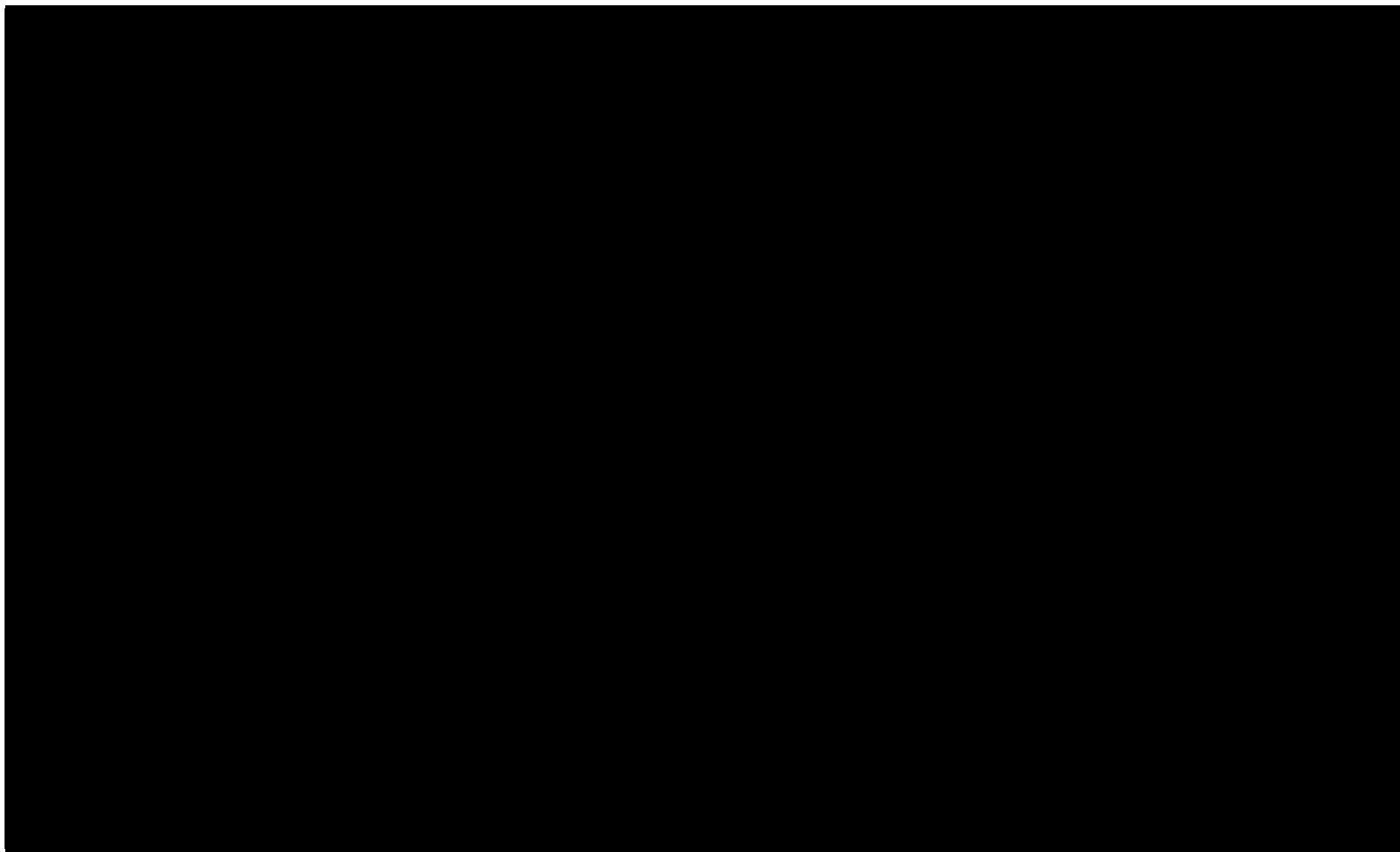
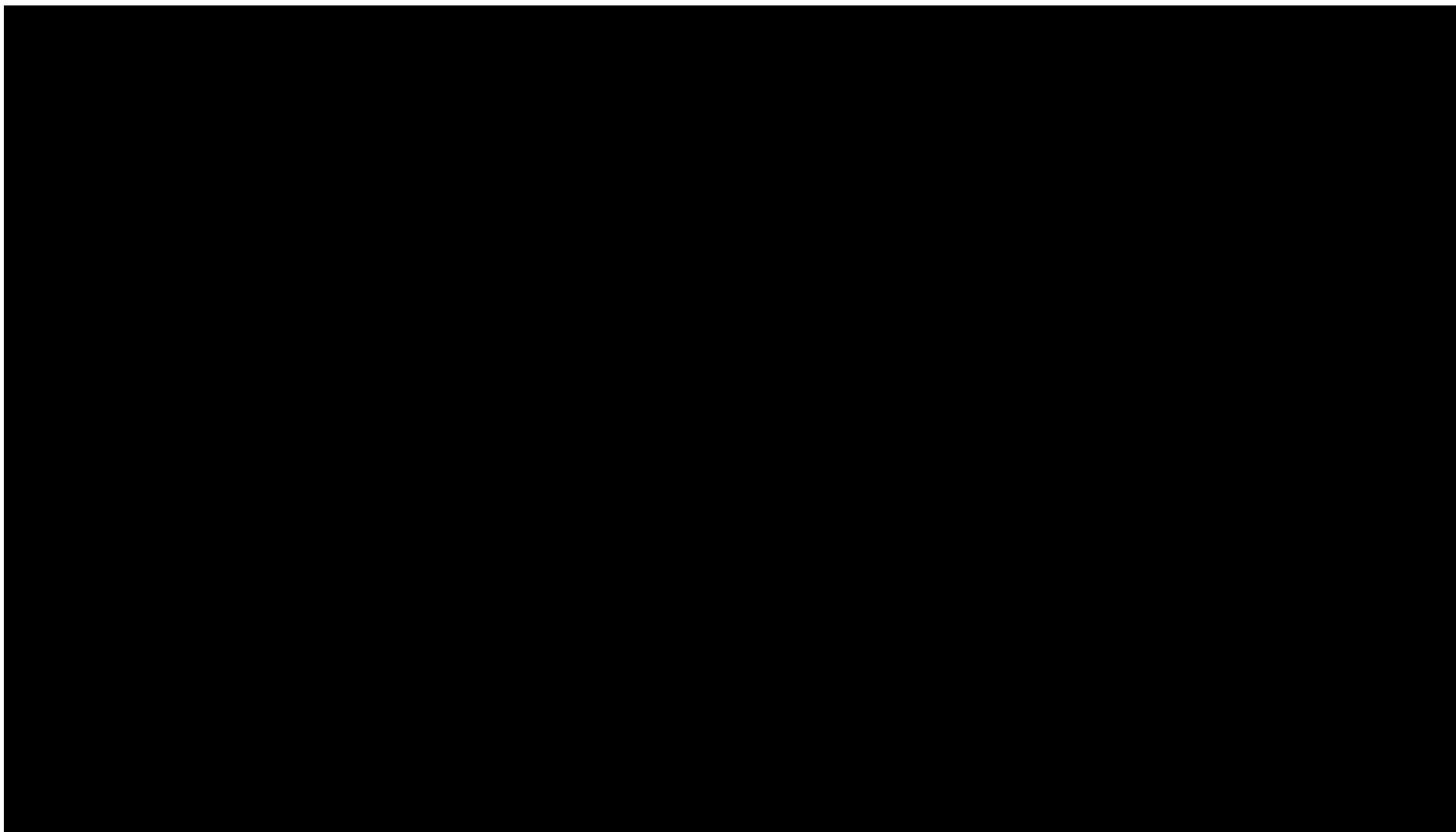


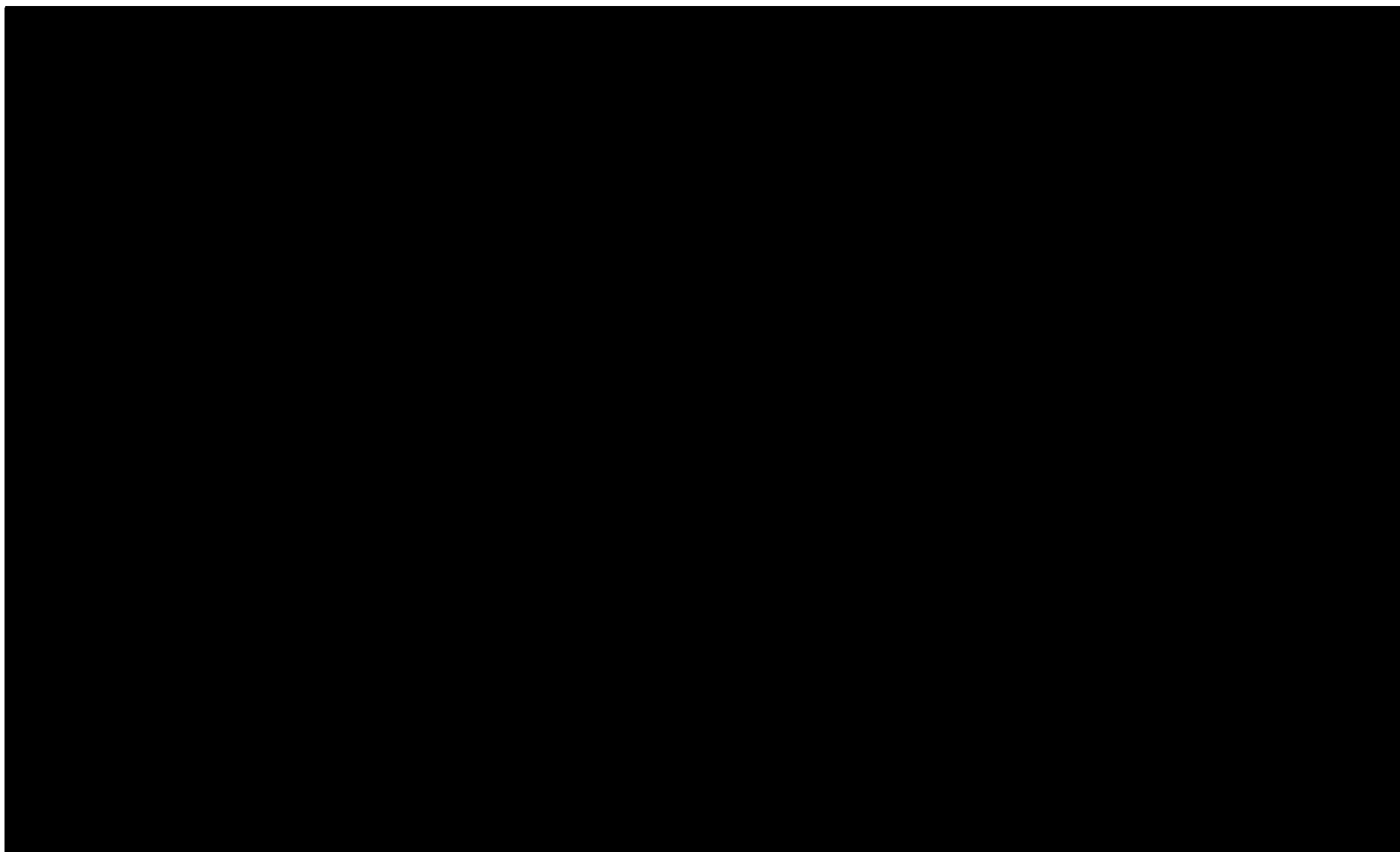
Tabela 50.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs RT+ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (populacja LVD)









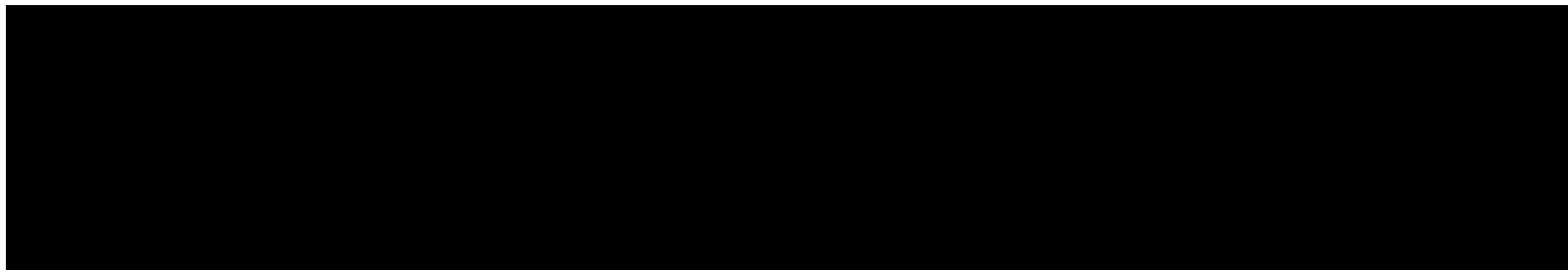
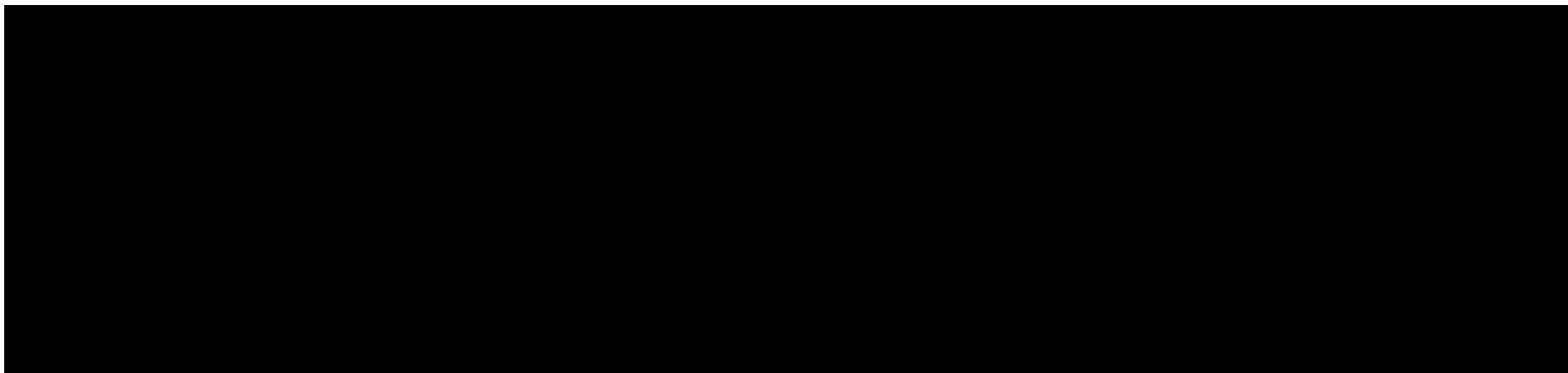
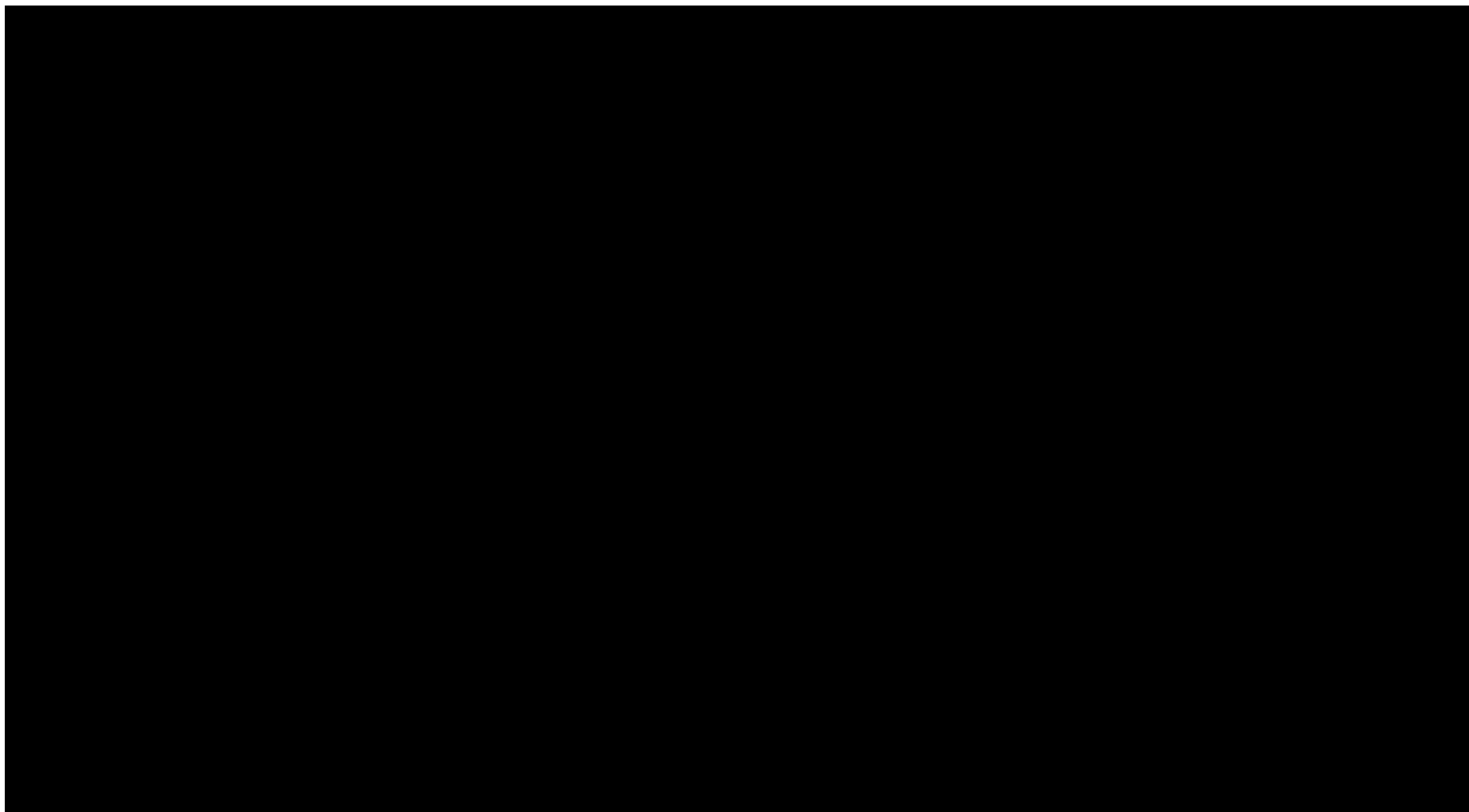
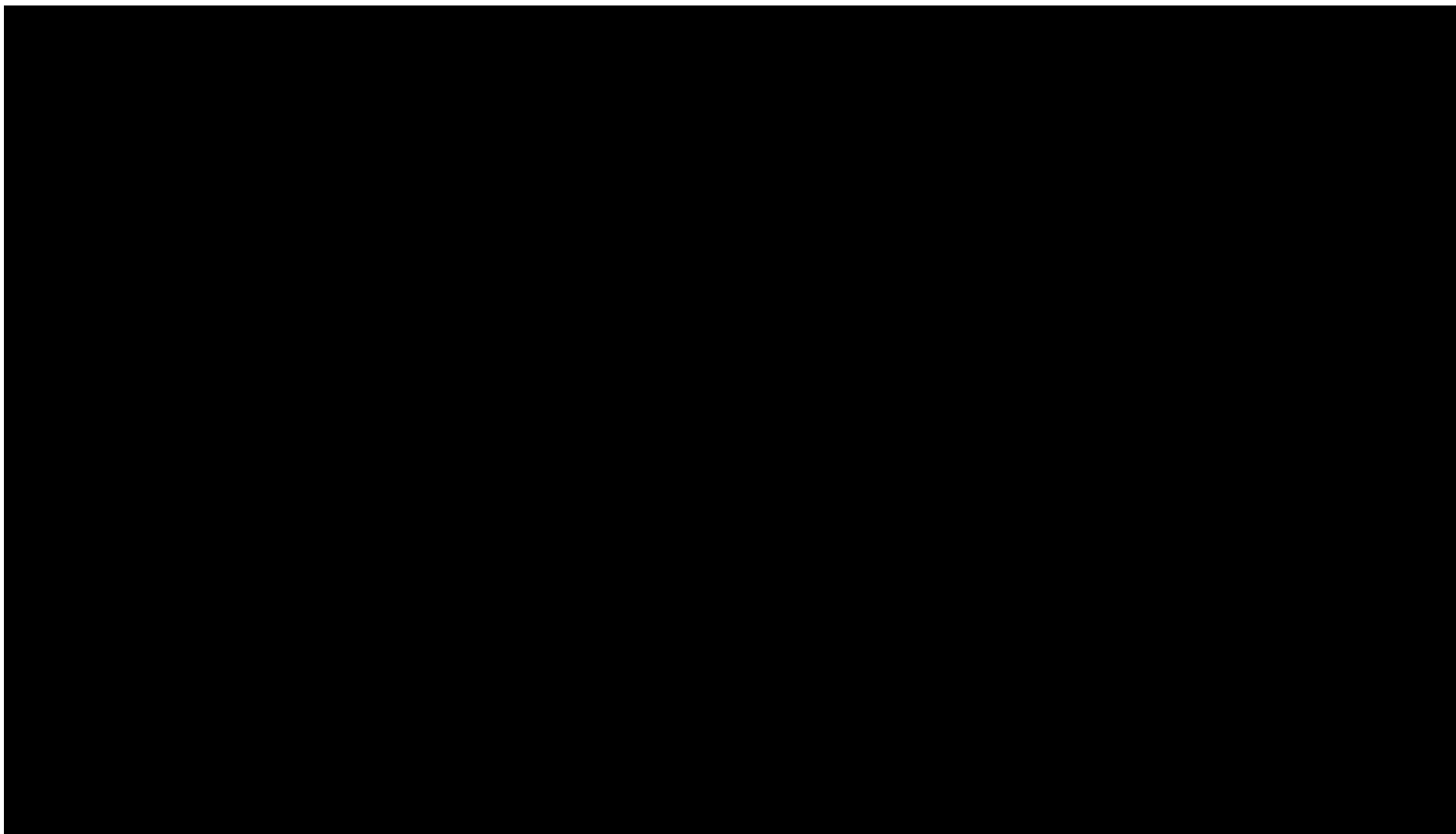


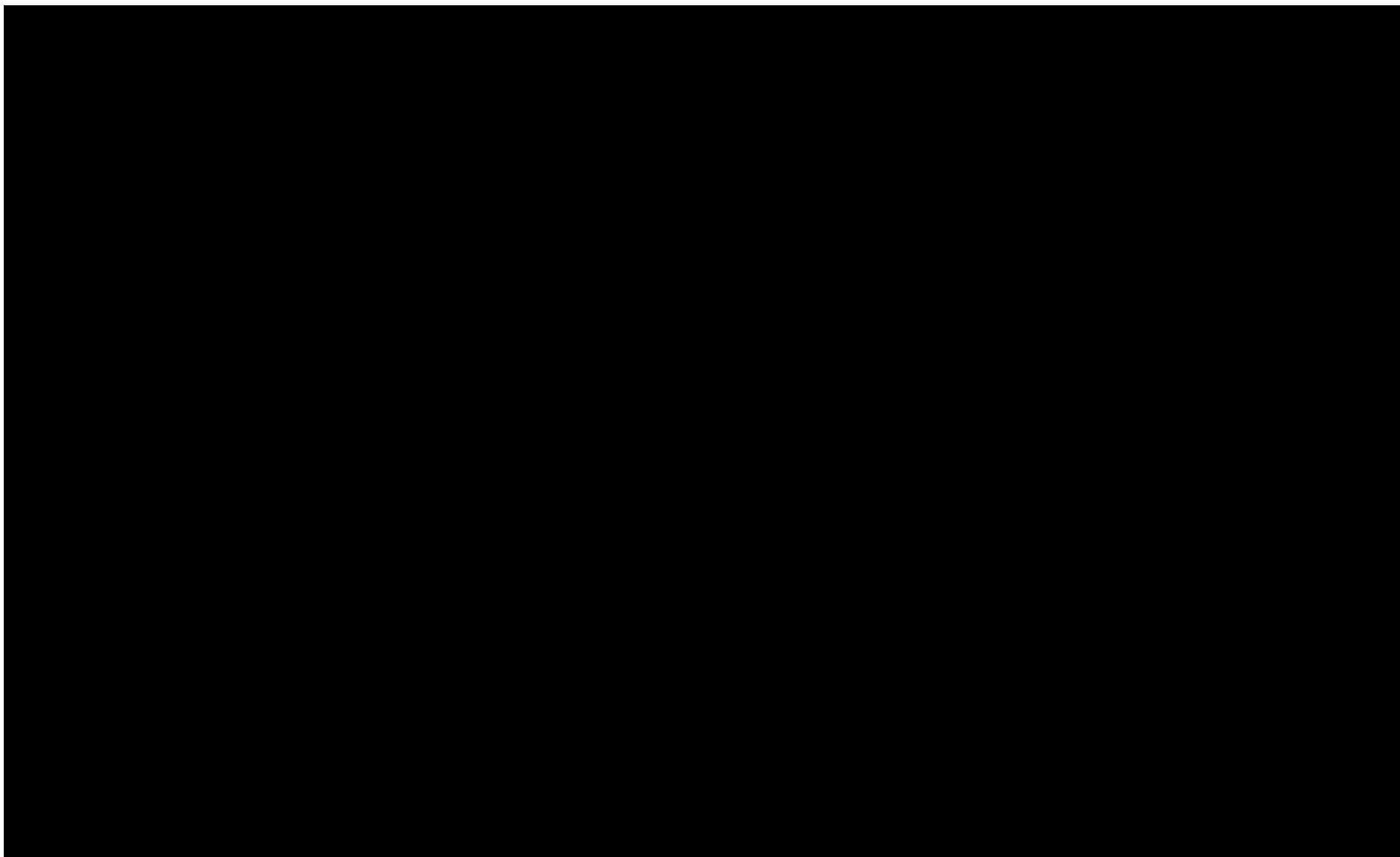
Tabela 51.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs RT+ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (populacja LVD)











10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

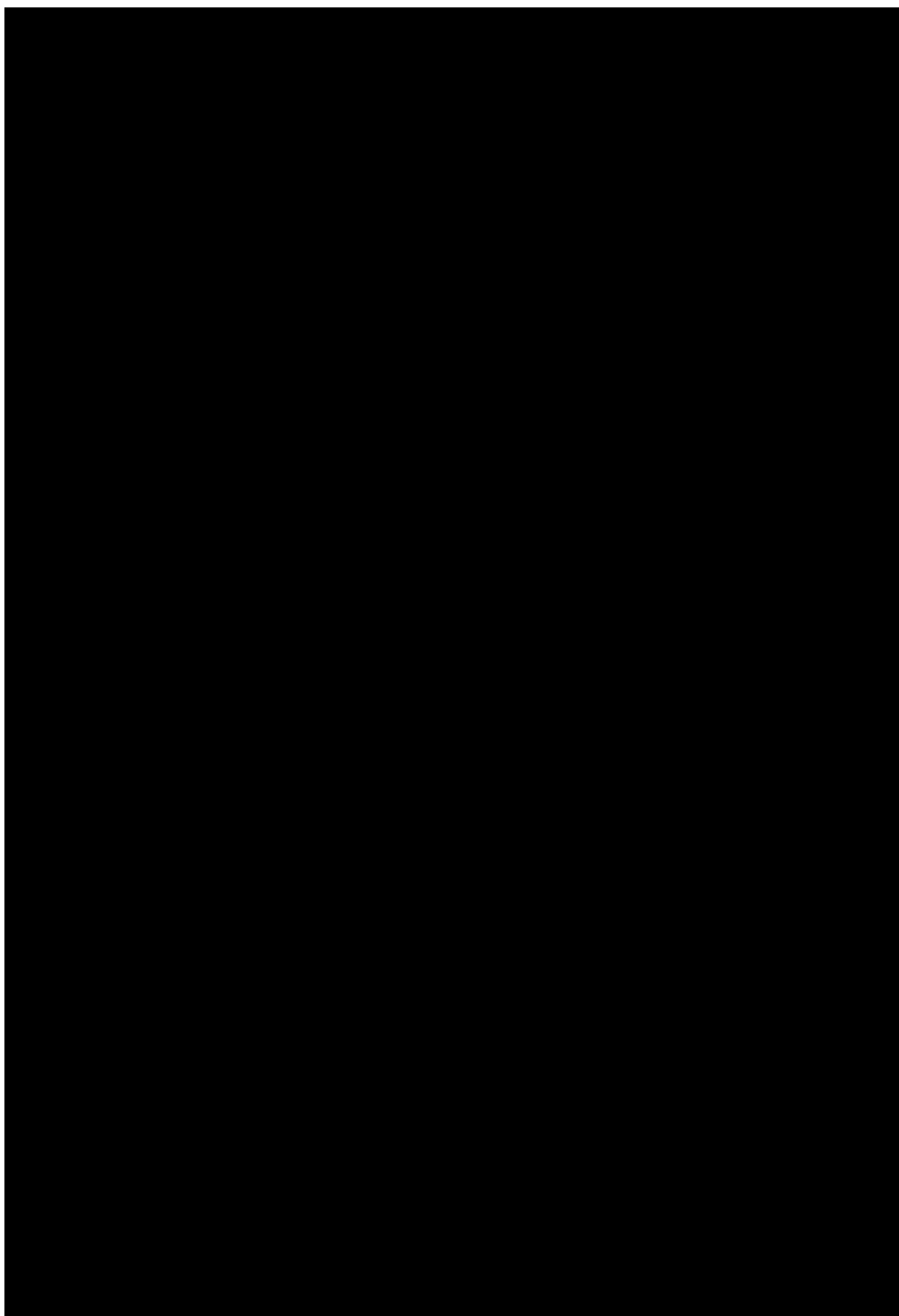
W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości.

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

Tabela 52.

Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości







10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej



Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatorów przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 53.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – ENZ+ADT vs ADT (wariant z RSS, populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI)

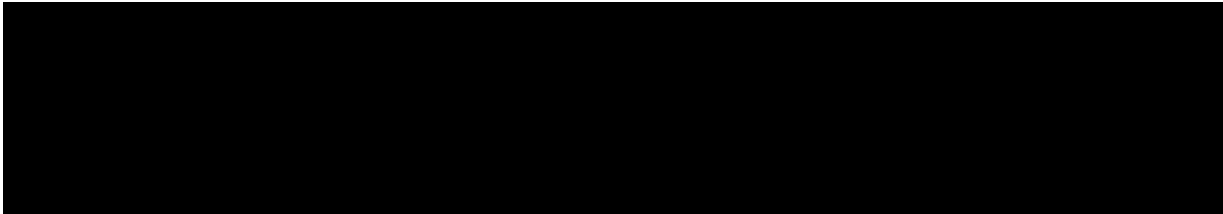


Tabela 54.

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

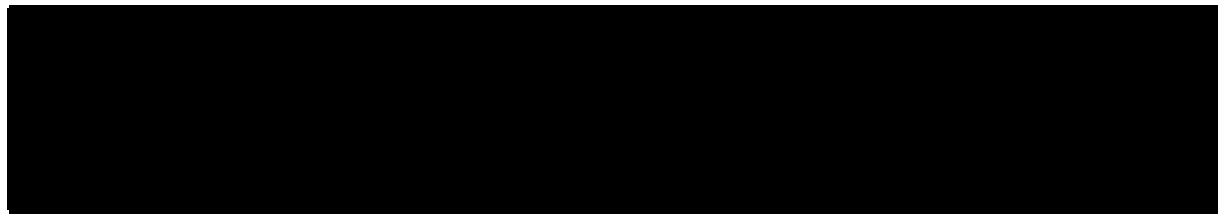


Tabela 55.

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

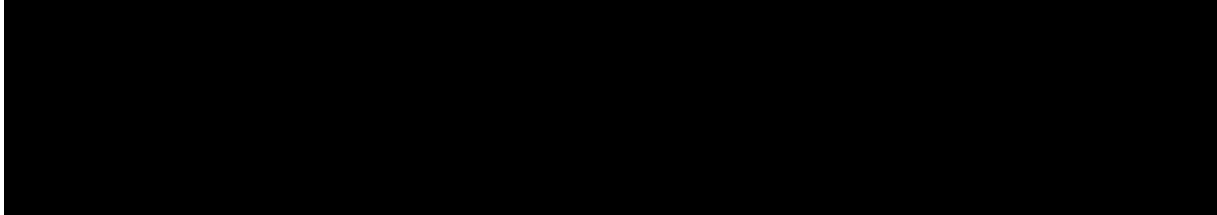
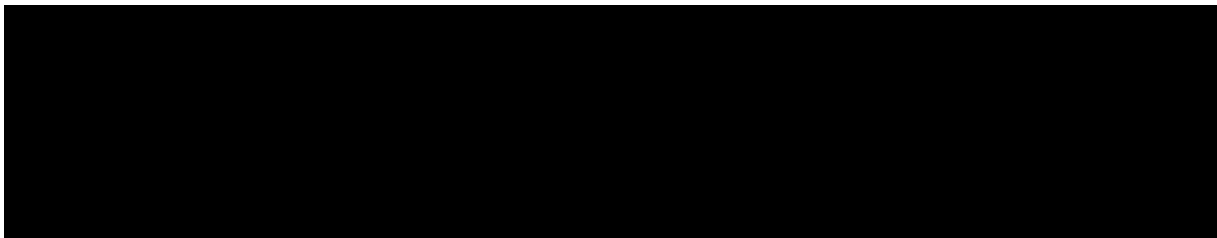


Tabela 56.

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



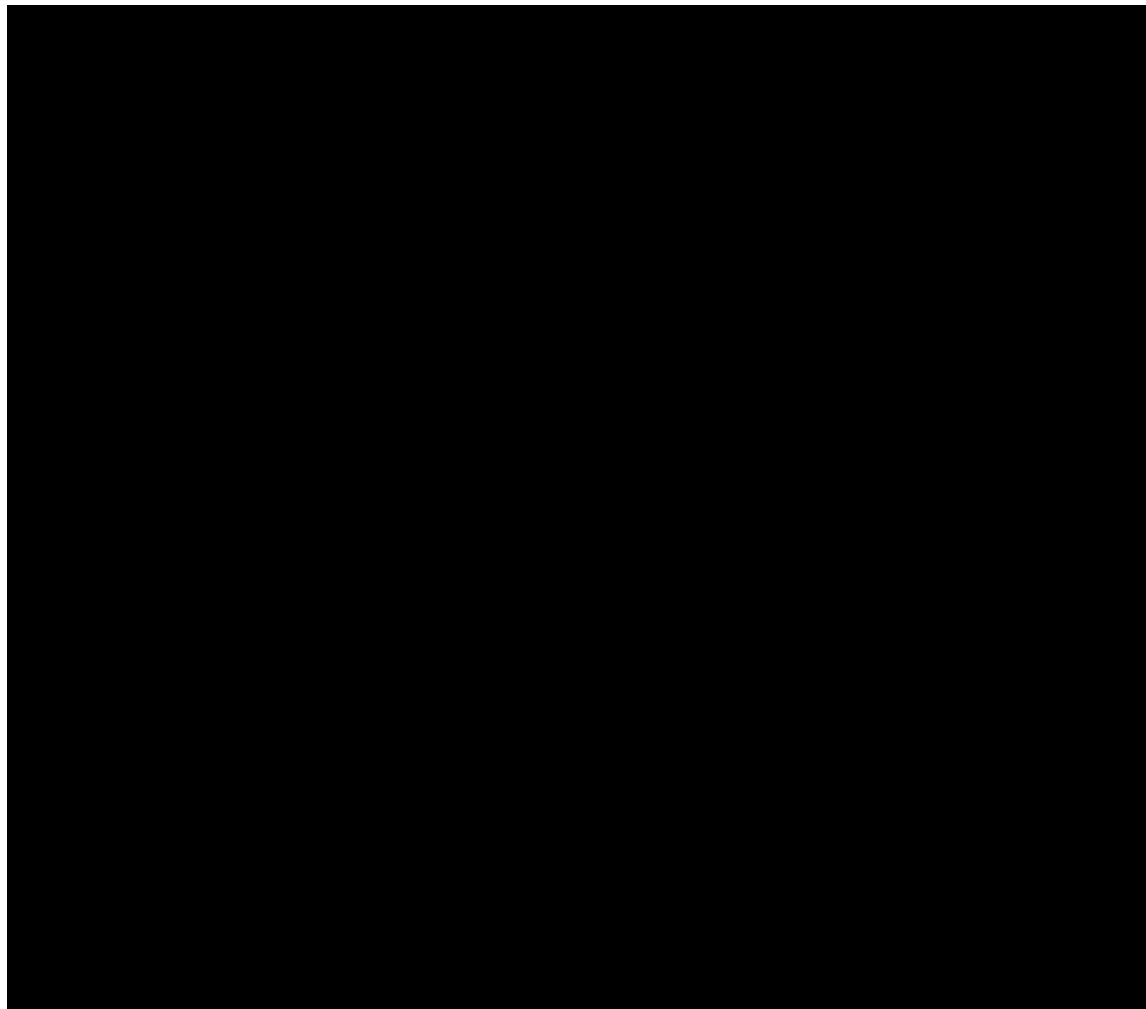
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

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.

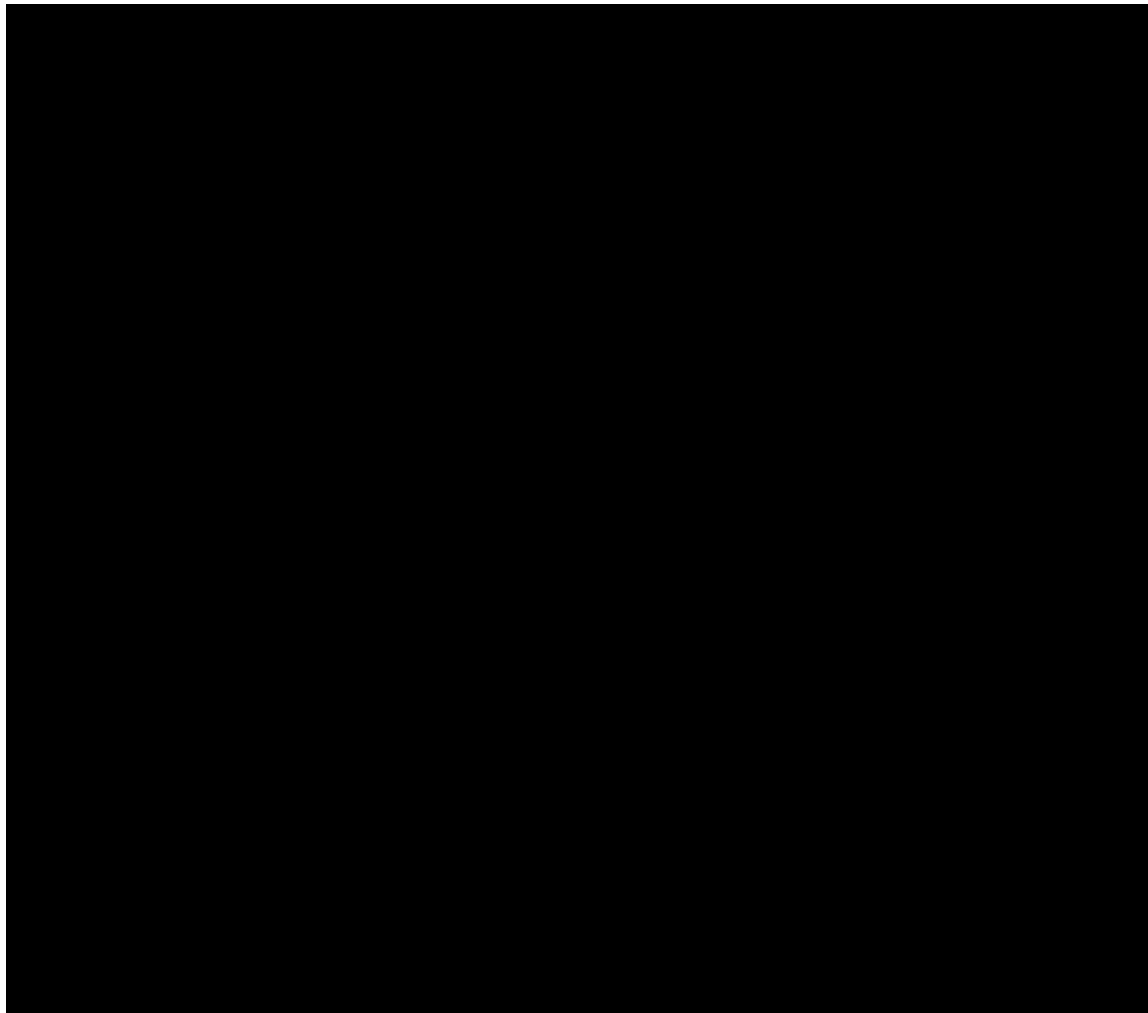
Rysunek 18.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – ENZ+ADT vs ADT – wariant z RSS
(populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI)



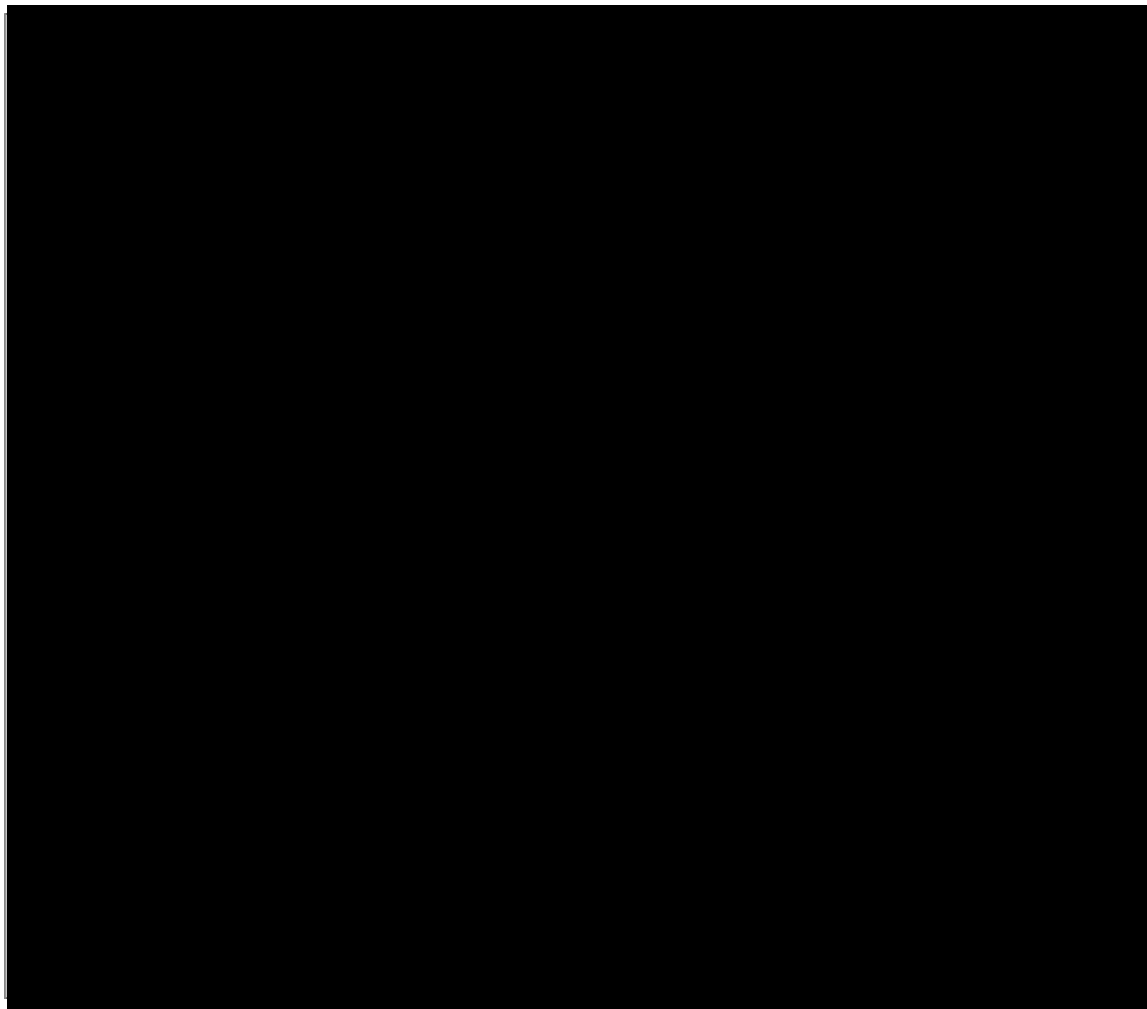
Rysunek 19.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – ENZ+ADT vs ABI+ADT – wariant z
RSS (populacja LVD)



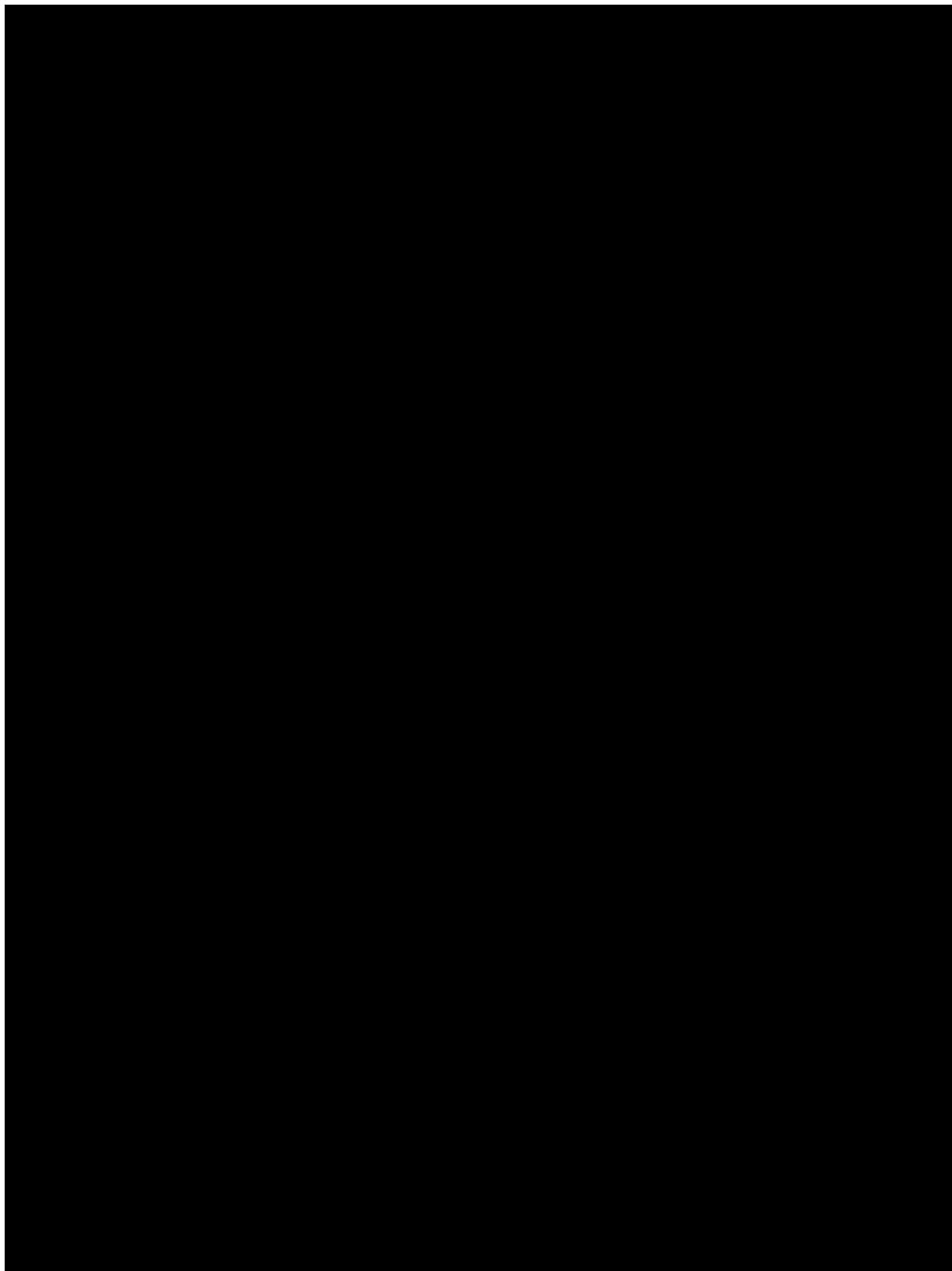
Rysunek 20.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – ENZ+ADT vs APA+ADT – wariant z RSS (populacja LVD)



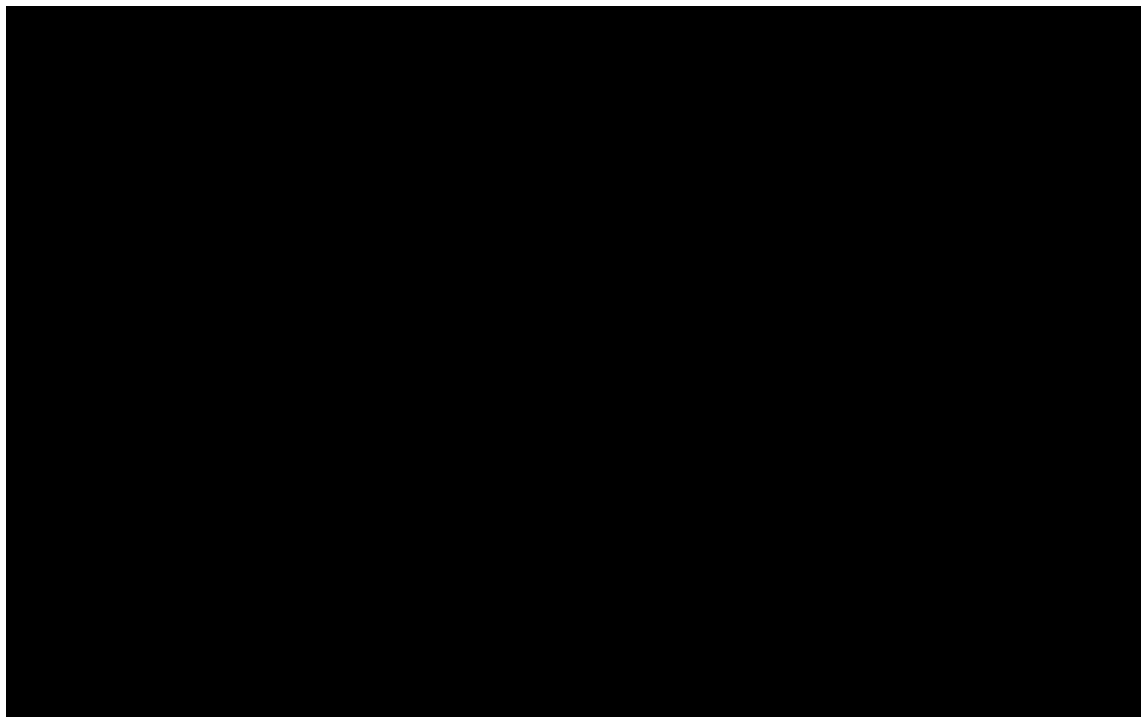
Rysunek 21.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – ENZ+ADT vs RT+ADT – wariant z
RSS (populacja LVD)



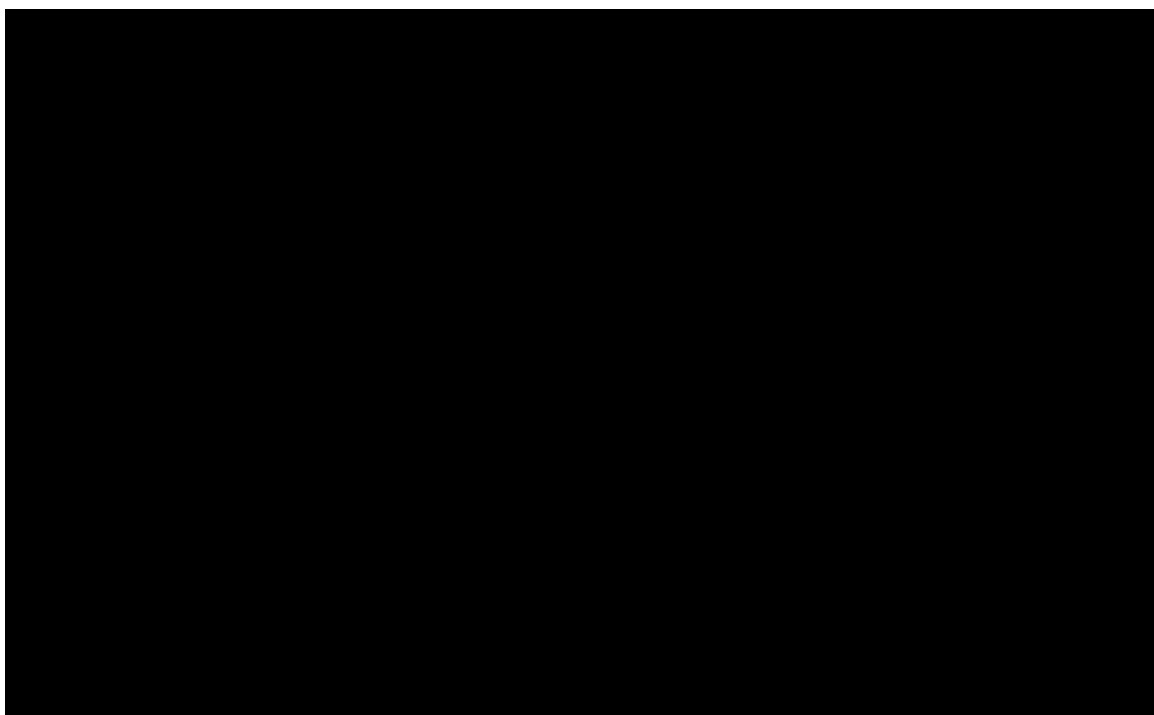
Rysunek 22.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania ENZ+ADT vs ADT – wariant z RSS
(populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI)



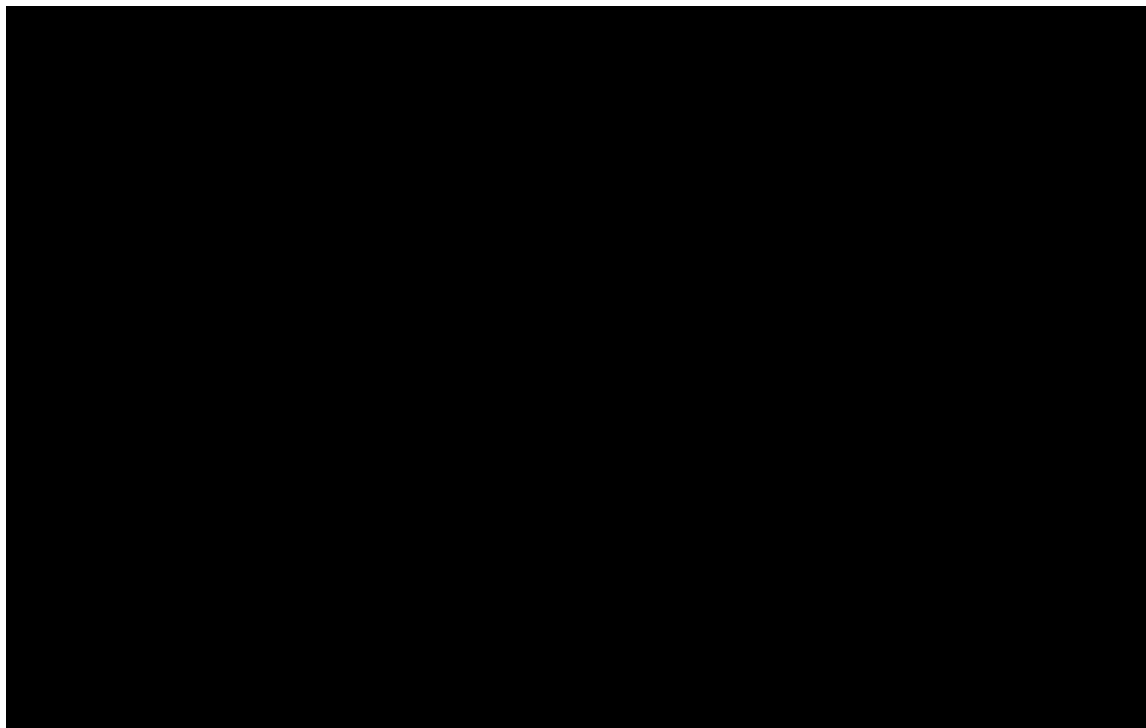
Rysunek 23.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania ENZ+ADT vs ABI+ADT – wariant
z RSS (populacja LVD)



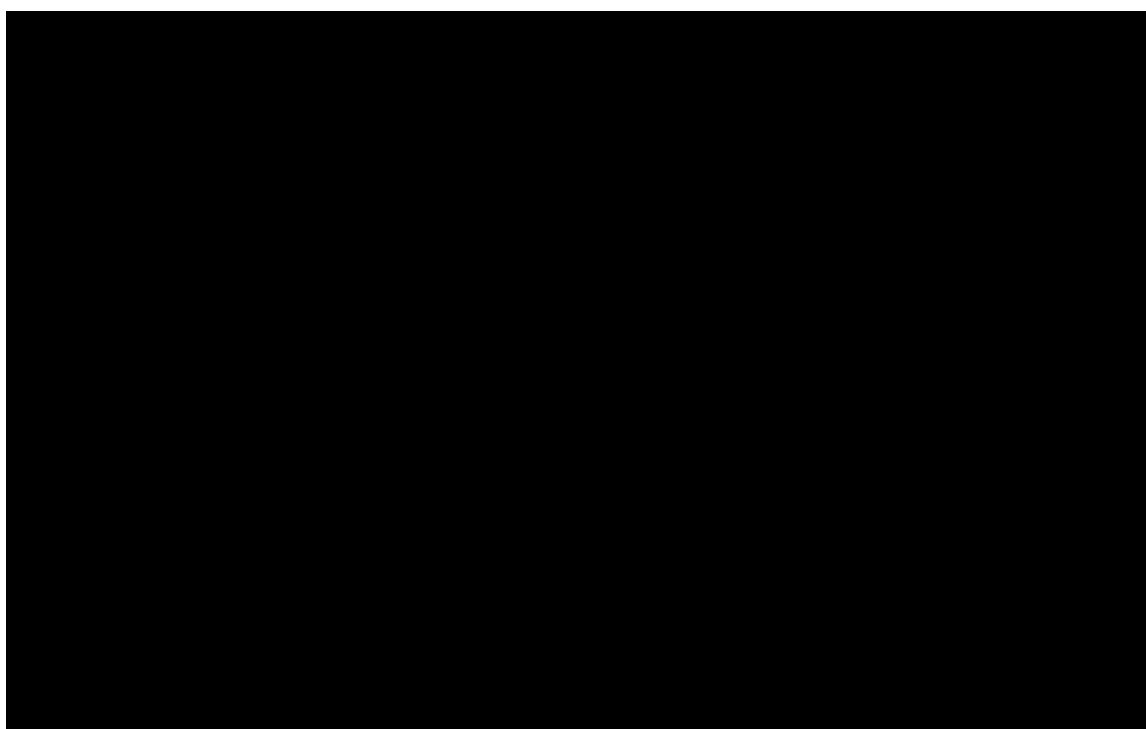
Rysunek 24.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania ENZ+ADT vs APA+ADT – wariant z RSS (populacja LVD)



Rysunek 25.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania ENZ+ADT vs RT+ADT – wariant z RSS (populacja LVD)



11. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

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

11.1. 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 57.

Wyniki walidacji wewnętrznej – ENZ+ADT vs ADT (populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI)

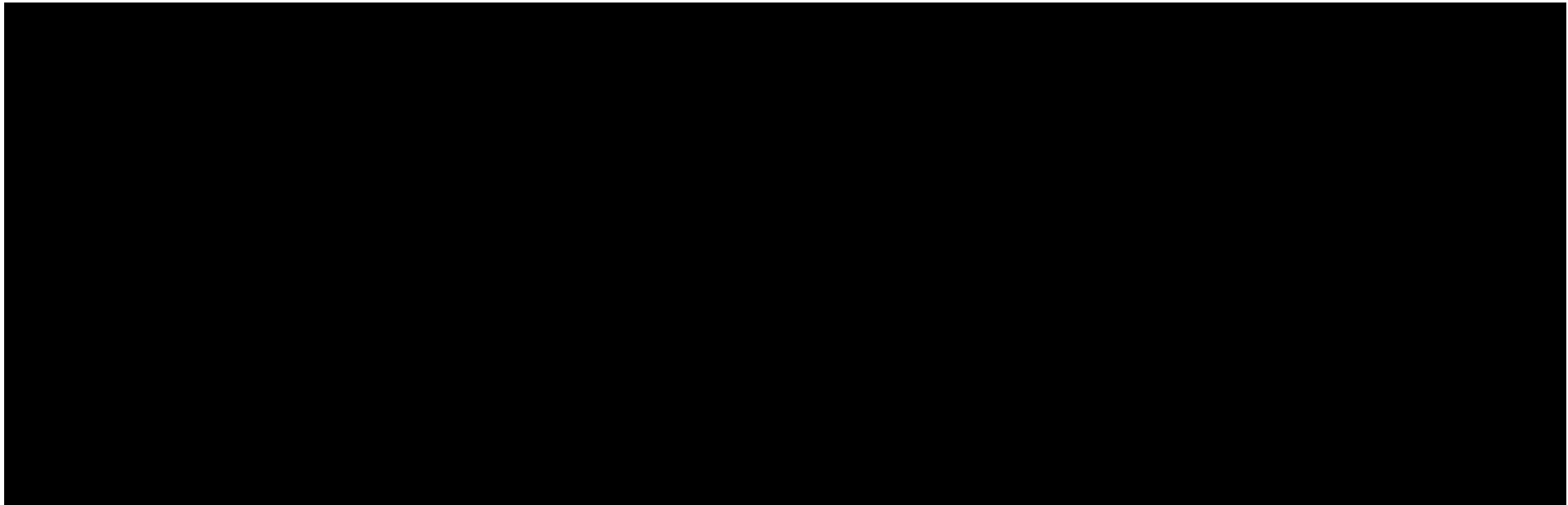
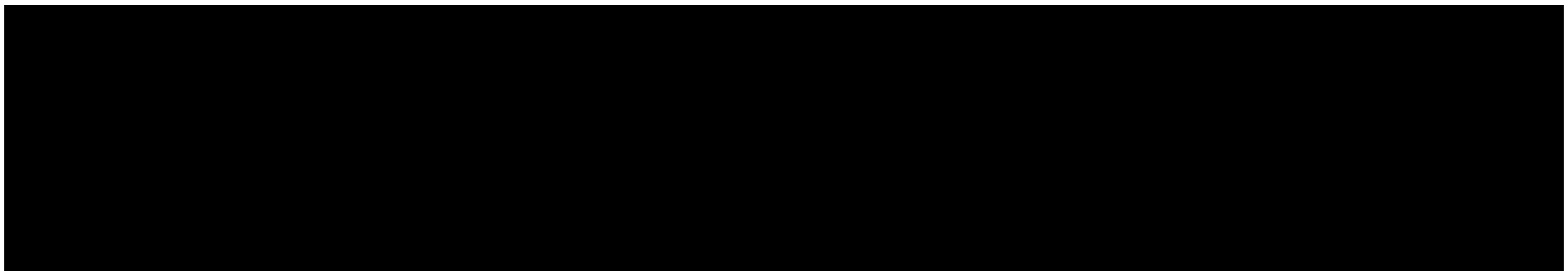


Tabela 58.

Wyniki walidacji wewnętrznej – ENZ+ADT vs ABI+ADT (populacja LVD)



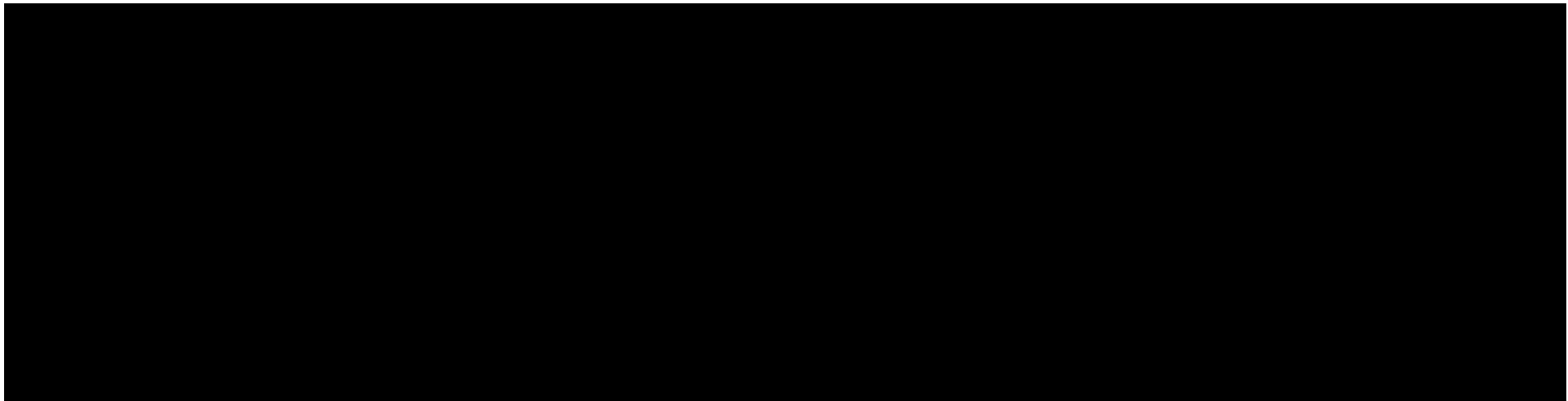


Tabela 59.
Wyniki walidacji wewnętrznej – ENZ+ADT vs APA+ADT (populacja LVD)

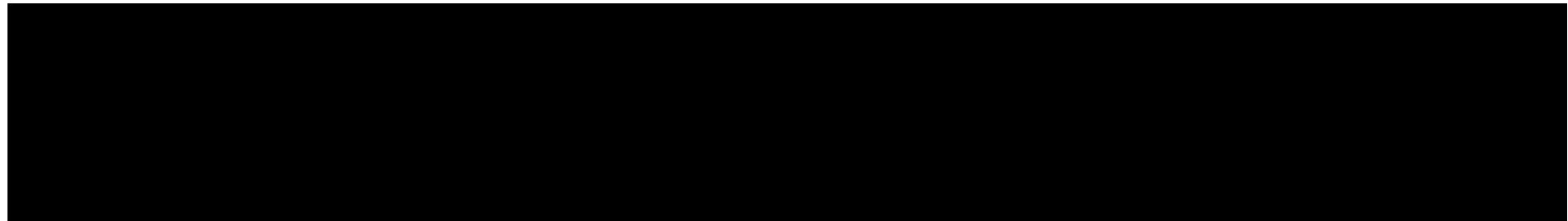
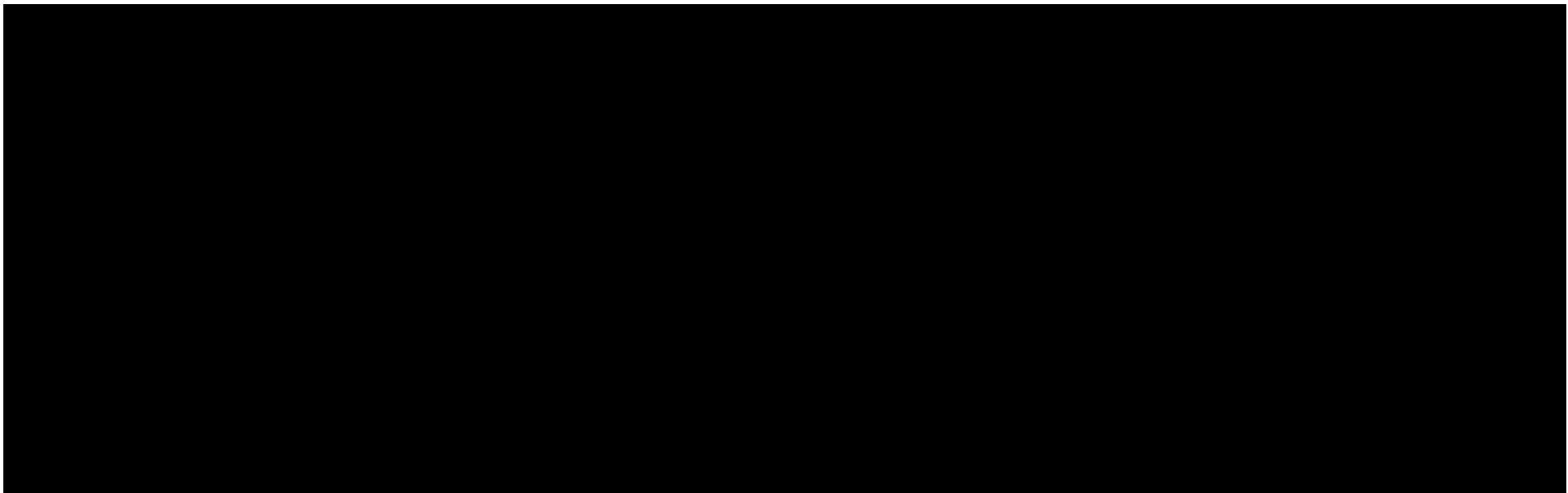


Tabela 60.
Wyniki walidacji wewnętrznej – ENZ+ADT vs RT+ADT (populacja LVD)



Walidacja została przeprowadzona pozytywnie, model generuje oczekiwane wyniki gdy testowane są zerowe bądź skrajne wartości parametrów.

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

W przypadku chorych w ramieniu ENZ+ADT:

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

W przypadku chorych w ramieniu ADT:

- odsetek chorych w stanie rPFS leczonych ADT + odsetek chorych w stanie PD1 leczonych ENZ + odsetek chorych w stanie PD2 leczonych BSC, OLA oraz RAD-223 + odsetek chorych w stanie PD3 leczonych BSC oraz RAD-223 + skumulowany odsetek zgonów = 1;

W przypadku chorych w ramieniu ABI+ADT:

- odsetek chorych w stanie rPFS leczonych ABI + odsetek chorych w stanie PD1 leczonych DOC oraz OLA + odsetek chorych w stanie PD2 leczonych BSC, RAD-223 oraz KAB + odsetek chorych w stanie PD3 leczonych BSC, RAD-223 oraz KAB + skumulowany odsetek zgonów = 1;

W przypadku chorych w ramieniu APA+ADT:

- odsetek chorych w stanie rPFS leczonych APA + odsetek chorych w stanie PD1 leczonych ADT oraz OLA + odsetek chorych w stanie PD2 leczonych BSC oraz RAD-223 + odsetek chorych w stanie PD3 leczonych BSC oraz RAD-223 + skumulowany odsetek zgonów = 1;

W przypadku chorych w ramieniu RT+ADT:

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

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

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

11.2. 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 8 analiz ekonomicznych [*Sung 2021, Zhang 2021, NICE TA712, Saad 2022, Wang 2022, Yanev 2022, Barbier 2022* oraz *Yoo 2023*], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

Mimo licznych podobieństw w zakresie przyjętej metodyki w niniejszej analizie w stosunku do odnalezionych 8 analiz ekonomicznych, przedstawionych w rozdziale 14. wyników użyteczności kosztowej oraz przyjętej metodyki dla powyższych publikacji nie należy porównywać z wynikami użyteczności kosztowej oraz metodyką wykorzystaną w ramach niniejszej analizy, gdyż w przeglądzie systematycznym innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą odnaleziono wyłącznie publikacje prezentujące wyniki dla populacji ogólnej chorych na mHSPC, tj. populacji na którą składają się dwie subpopulacje uwzględnione w niniejszej analizie: chorzy z dużą objętością choroby z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu oraz chorzy z małą objętością choroby.

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

Natomiast rozbieżności obejmują: stopę dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych, która wyniosła 3,0%, a w przypadku niniejszego modelu odpowiednio 5% oraz 3,5%; koszty leków, wykonywanych procedur, monitorowania itp. dostosowane do warunków panujących w analizowanym kraju.

W publikacji *Zhang 2021* również odnaleziono liczne podobieństwa w zakresie przyjętej metodyki względem niniejszej analizy. Obejmowały one uwzględniony komparator, stany zdrowia przyjęte w modelu, modelowanie w dożywotnim horyzoncie czasowym (20-letni horyzont czasowy) oraz długość cyklu w modelu. W obu przypadkach do wykonania analizy

wykorzystano model Markowa, wyniki zdrowotne wyrażone zostały w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) a zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-żyteczności.

Z kolei rozbieżności obejmują: koszty leków, wykonywanych procedur, monitorowania itp. dostosowane do warunków panujących w analizowanym kraju, stopę dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych, która wyniosła 3,0% w przypadku perspektywy płatnika publicznego w Chinach a w perspektywie płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych 3,5%. Tym samym stopa dyskonta wyników zdrowotnych w perspektywie płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych jest taka sama jak zastosowana w ramach niniejszej analizy.

W raporcie *NICE TA712* znaleziono liczne podobieństwa względem niniejszego opracowania. Dotyczyły one przede wszystkim uwzględnienia jako komparatora terapii deprivacją androgenów, źródeł danych wykorzystanych do modelowania skuteczności klinicznej, takich samych stanów zdrowia przyjętych w modelu, jednakowej długości cyklu w modelu, takiej samej wysokości stopy dyskonta dla wyników zdrowotnych, źródeł danych użytych do określenia jakości życia chorych. W obu przypadkach do wykonania analizy wykorzystano model Markowa, wyniki zdrowotne wyrażone zostały w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) a zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-żyteczności.

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

W zakresie przyjętej metodyki zaobserwowano liczne podobieństwa w stosunku do publikacji *Saad 2022*. Dotyczyły one uwzględnienia jako komparatora terapii deprivacją androgenów oraz apalutamidu stosowanego w skojarzeniu z terapią deprivacją androgenów, danych dotyczących skuteczności klinicznej enzalutamidu i ADT na podstawie badań *ARCHES* i *ENZAMET*, danych dotyczących skuteczności klinicznej apalutamidu na podstawie metaanalizy sieciowej, takich samych stanów zdrowia w modelu, takich samych źródeł danych użytych do określenia jakości życia chorych. W obu przypadkach do wykonania analizy wykorzystano model Markowa, wyniki zdrowotne wyrażone zostały w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) a zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-żyteczności.

Z kolei rozbieżności obejmują: długość horyzontu czasowego analizy, kategorie kosztowe wykorzystane do oszacowania wyników analizy (w ramach niniejszego raportu uwzględniono większą liczbę kategorii kosztowych – tym samym oszacowania lepiej odzwierciedlają praktykę kliniczną).

W publikacji *Wang 2022* również odnaleziono liczne podobieństwa w zakresie przyjętej metodyki względem niniejszej analizy. Obejmowały one uwzględnienie jako komparatora terapii deprivacją androgenów, apalutamidu stosowanego w skojarzeniu z terapią deprivacją androgenów oraz octanu abirateronu stosowanego w skojarzeniu z terapią deprivacją androgenów, dożywotniego horyzontu czasowego, modelowanie w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej. W obu przypadkach w modelu wyniki zdrowotne wyrażone zostały w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) a zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności.

Natomiast rozbieżności obejmują: stopę dyskonta kosztów, która wyniosła 3,0% w perspektywie płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych, wykorzystanie modelu podzielonego przeżycia. W ramach niniejszej analizy wykorzystano model Markowa, niemniej jednak w ramach analizy wrażliwości przetestowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie modelu podzielonego przeżycia.

W zakresie przyjętej metodyki zaobserwowano liczne podobieństwa w stosunku do publikacji *Yanev 2022*. Dotyczyły one uwzględnienia jako komparatora terapii deprivacją androgenów, apalutamidu stosowanego w skojarzeniu z terapią deprivacją androgenów oraz octanu abirateronu stosowanego w skojarzeniu z terapią deprivacją androgenów, danych dotyczących skuteczności klinicznej enzalutamidu i ADT na podstawie badań *ARCHES* i *ENZAMET*. W obu przypadkach do wykonania analizy wykorzystano model Markowa, wyniki zdrowotne wyrażone zostały w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) a zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności.

Z kolei rozbieżności obejmują: wykonanie analizy z perspektywy społecznej a w przypadku niniejszej analizy z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

W publikacji *Barbier 2022* również odnaleziono liczne podobieństwa w zakresie przyjętej metodyki względem niniejszej analizy. Obejmowały one uwzględnienie jako komparatora terapii deprivacją androgenów, apalutamidu stosowanego w skojarzeniu z terapią deprivacją androgenów oraz octanu abirateronu stosowanego w skojarzeniu z terapią deprivacją androgenów, takich samych stanów zdrowia w modelu, jednakowej długości cyklu w modelu. W obu przypadkach do wykonania analizy wykorzystano model Markowa, wyniki zdrowotne wyrażone zostały w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) a zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności.

Natomiast rozbieżności obejmują: długość horyzontu czasowego analizy – 30 lat podczas gdy w ramach niniejszej analizy horyzont wyniósł 20 lat (niemniej jednak oba horyzonty czasowe należy uznać za dożywotnie, ponadto w niniejszym raporcie w ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie 30-letniego horyzontu czasowego), stopę dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych, która wyniosła 3,0% w perspektywie szwajcarskiego płaćnika publicznego, kategorie kosztowe wykorzystane do oszacowania wyników analizy (w ramach niniejszego raportu uwzględniono większą liczbę kategorii kosztowych – tym samym oszacowania lepiej odzwierciedlają praktykę kliniczną).

W zakresie przyjętej metodyki zaobserwowano liczne podobieństwa w stosunku do publikacji *Yanev 2022*. Dotyczyły one uwzględnienia jako komparatora terapii deprivacją androgenów, apalutamidu stosowanego w skojarzeniu z terapią deprivacją androgenów oraz octanu abirateronu stosowanego w skojarzeniu z terapią deprivacją androgenów, takich samych stanów zdrowia w modelu, jednakowej długości cyklu w modelu, modelowania w oparciu o dane KM oraz wyniki metaanalizy sieciowej. W obu przypadkach w modelu wyniki zdrowotne wyrażone zostały w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) a zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności.

Z kolei rozbieżności obejmują: kategorie kosztowe wykorzystane do oszacowania wyników analizy (w ramach niniejszego raportu uwzględniono większą liczbę kategorii kosztowych – tym samym oszacowania lepiej odzwierciedlają praktykę kliniczną), wykorzystanie modelu podzielonego przeżycia. W ramach niniejszej analizy wykorzystano model Markowa, niemniej jednak w ramach analizy wrażliwości przetestowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie modelu podzielonego przeżycia.

11.3. Walidacja zewnętrzna

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

12. Ograniczenia

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

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

Dane KM dla przeżycia całkowitego chorych w populacji chorych z dużą oraz małą objętością choroby stanowią łączne wyniki z badań *ARCHES* i *ENZAMET*. W modelu dane KM stanowią podstawową informację wykorzystaną do modelowania krzywych parametrycznych OS chorych stosujących ENZ oraz ADT. Natomiast dane KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w przypadku obu wyżej wspomnianych subpopulacji pochodzą z badania *ARCHES*. W modelu dane KM stanowią podstawową informację wykorzystaną do modelowania krzywych parametrycznych rPFS chorych stosujących ENZ oraz ADT. Krzywe OS i rPFS dla pozostałych komparatorów: ABI, APA i RT zostały odtworzone z odpowiadającej populacji chorych z małą objętością choroby krzywej z ramienia ADT z uwzględnieniem wartości HR uzyskanych na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej (ADT stanowiło referencję dla wyników HR), której wyniki przedstawiono w rozdziale 15.3.

Do kategorii kosztowych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy zaliczono: koszty leków; koszty kolejnych linii leczenia; koszty leczenia wspomagającego; koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia (w tym koszt podania leków); koszty opieki paliatywnej i terminalnej; koszty leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

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

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 obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości.

W podstawowym wariacie analizie źródłem danych wejściowych dotyczących skuteczności dla porównania ENZ+ADT vs ADT są wyniki porównania bezpośredniego (dane KM). Alternatywne źródła danych wejściowych dotyczących skuteczności dla porównania ENZ+ADT vs ADT obejmują skuteczność na podstawie wyników NMA (porównanie pośrednie) oraz na podstawie wyników badania *ARCHES* i *ENZAMET* (porównanie bezpośrednie w oparciu o wartości współczynników hazardu). Wyniki analizy ekonomicznej dla alternatywnych źródeł danych wejściowych dotyczących skuteczności dla porównania ENZ+ADT vs ADT przedstawiono w rozdziale 14.

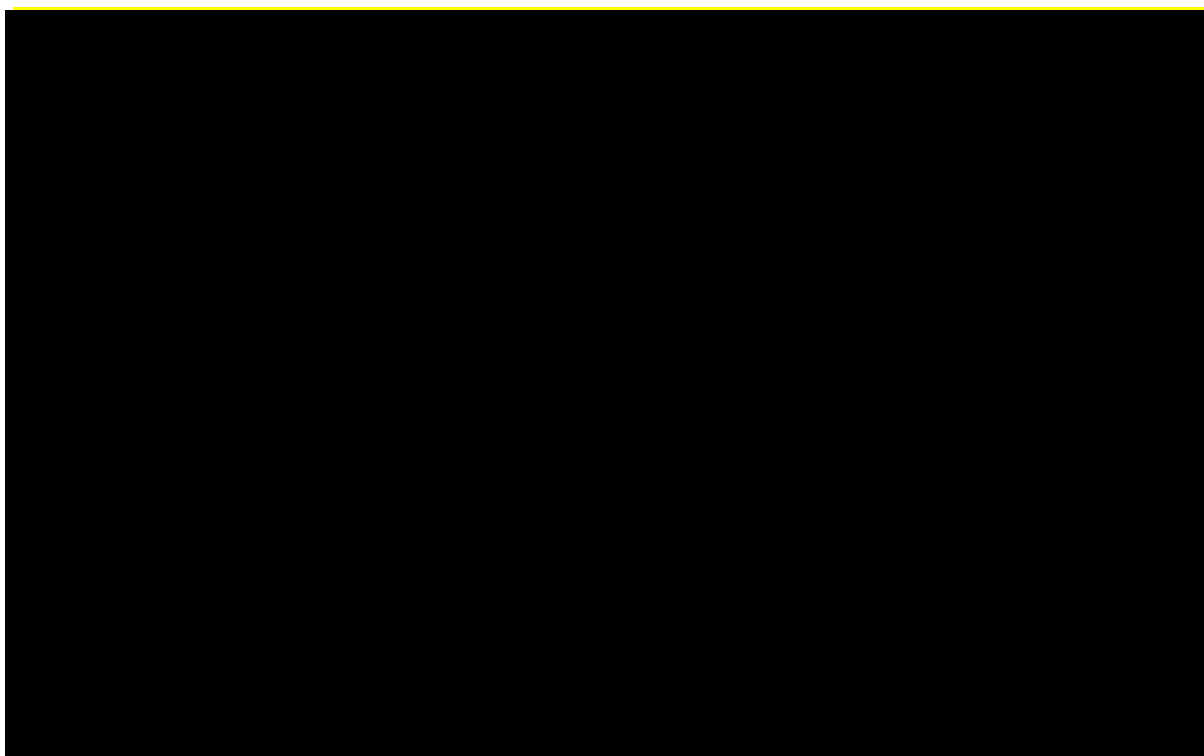
Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę użyteczności kosztowej stosowania ENZ+ADT względem ADT w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami z dużą objętością choroby z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu, ENZ+ADT względem ABI+ADT, APA+ADT oraz RT+ADT w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami z małą objętością choroby. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

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

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



Finansowanie enzalutamidu u chorych w pierwszej linii leczenia przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r.*).

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu, zgodnie z zaleceniami AOTMiT, podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny użyteczności kosztowej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono osiem publikacji: *Sung 2021*, *Zhang 2021*, *NICE TA712*, *Saad 2022*, *Wang 2022*, *Yanev 2022*, *Barbier 2022* oraz *Yoo 2023*.

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

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

W raporcie *NICE TA712* oceniano efektywność kosztową stosowania enzalutamidu w skojarzeniu z terapią deprivacją androgenów (ENZ+ADT) w porównaniu z terapią deprivacją androgenów (ADT) w populacji dorosłych mężczyzn chorych na przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego. Skuteczność kliniczną modelowano na podstawie danych z badania *ARCHES* oraz *ENZAMET*. Wykorzystano model Markowa w ramach którego uwzględniono następujące stany zdrowia: nieleczony mHSPC, leczony mHSPC, stan przed chemioterapią, stan w trakcie chemioterapii, stan po chemioterapii oraz zgon. Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, w tym między innymi koszty leków, hospitalizacji, wizyt w izbie przyjęć, diagnostyki, leczenia zdarzeń niepożądanych. Jakość życia chorych w poszczególnych stanach zdrowia określono na podstawie danych z badania *ARCHES* oraz *AFFIRM*.

W publikacji *Saad 2022* opisano analizę kosztów-użyteczności dotyczącą dodania enzalutamidu lub apalutamidu do terapii deprivacją androgenów w ramach leczenia przerzutowego, wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

enzalutamidu i ADT pochodziły z badań klinicznych *ARCHES* i *ENZAMET* (mediana wieku wyjściowego w badaniach to 70 lat i 69 lat), podczas gdy do porównania z apalutamidem i ADT wykorzystano metaanalizę sieci bayesowskich. W utworzonym modelu Markowa, który odzwierciedla naturalny postęp choroby od mCSPC (inna nazwa wskazania mHSPC) przez mCRPC do śmierci, uwzględniono koszty naliczane w perspektywie kanadyjskiego płatnika publicznego w 15-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględnione stany zdrowia w modelu, jak również wartości jakości życia w tych stanach: mCSPC (mHSPC), mCRPC (PD1, PD2, PD3) oraz zgon, bazowano na badaniach klinicznych *ARCHES* oraz *AFFIRM*. W ramach kategorii kosztowych uwzględniono koszty leków, opieki podtrzymującej, wizyt w ambulatorium, monitorowania i badań laboratoryjnych, obrazowania oraz opieki szpitalnej i terminalnej.

Analizę kosztów-użyteczności enzalutamidu w leczeniu przerzutowego, wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego opisano również w publikacji *Wang 2022*. Oprócz ADT z enzalutamidem, w analizie rozpatrywano leczenie samym ADT, jak również ADT z octanem abirateronu lub apalutamidem, jako osobne ramiona leczenia. W tym celu opracowano model podzielonego przeżycia oparty na sieciowej metaanalizie siedmiu badań klinicznych. Pod uwagę wzięto efekty kliniczne leczenia łącznie 7 287 chorych z mCSPC, w wieku od 36 do 94 lat. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z roczną stopą dyskonta kosztów na poziomie 3% z perspektywy amerykańskiego płatnika publicznego.

Publikacja *Yanev 2022* jest natomiast metaanalizą, w której wykonano przegląd literatury naukowej w celu odnalezienia analiz ekonomicznych w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego oraz nieprzerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. W metaanalizie odnaleziono 6 publikacji, w których uwzględniano leczenie enzalutamidem, w tym dwie (*INESSS 2020* oraz *CADTH 2020*), w których wyjściowym stanem zdrowia było mHSPC. W publikacji *INESSS 2020* opisano analizę użyteczności-kosztów enzalutamidu stosowanego w skojarzeniu z terapią deprivacją androgenów porównanego z terapią deprivacją androgenów, przeprowadzoną z perspektywy społecznej z wykorzystaniem modelu Markowa na podstawie badań klinicznych takich jak m.in.: *ARCHES* i *ENZAMET*. Z kolei *CADTH 2020* jest raportem zawierającym analizę ekonomiczną, w której porównano leczenie enzalutamidem, apalutamidem, octanem abirateronu stosowanymi w skojarzeniu z terapią deprivacją androgenów oraz samą terapią deprivacją androgenów przy wykorzystaniu modelu Markowa, na podstawie badań klinicznych *ARCHES* i *ENZAMET*. Niemniej jednak w raporcie *CADTH 2020* nie przedstawiono wyników owych porównań.

Celem publikacji *Barbier 2022* była ocena użyteczności-kosztów dodania enzalutamidu, abirateronu lub apalutamidu do terapii deprivacją androgenów w ramach leczenia nowo zdiagnozowanego (nieodwołane było wcześniejsze leczenie raka prostaty), przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego. W ramach analizy opracowano symulacyjny model Markowa z następującymi stanami zdrowia: choroba wolna od progresji (stan

początkowy; jednoznaczny z mHSPC), progresja do mCRPC oraz zgon. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w 30-letnim horyzoncie czasowym, z miesięczną długością cyklu, w perspektywie szwajcarskiego płatnika publicznego. W ramach kosztów uwzględniono koszty leków, leczenia paliatywnego, wizyt lekarskich, przypisania i podania leków, testów laboratoryjnych, obrazowania, paliatywnej radioterapii, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz jednorazowy koszt hospitalizacji terminalnej.

W publikacji *Yoo 2023* oceniano koszty oraz użyteczność enzalutamidu, apalutamidu, octanu abirateronu stosowanych w połączeniu z terapią deprivacją androgenów oraz samej terapii deprivacją androgenów w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego. Utworzono w tym celu model podzielonego przeżycia, w którym pacjenci z mHSPC przechodzili między trzema stanami zdrowia (wolny od progresji, progresja do raka opornego na kastrację oraz zgon) w cyklach miesięcznych. W celu ewaluacji efektów klinicznych bazowano na siedmiu badaniach klinicznych, uwzględniających 7 208 chorych, z wykorzystaniem utworzonego modelu podzielonego przeżycia, krzywych Kaplana-Meiera oraz metaanalizy sieci bayesowskich. Kategorie kosztowe zostały uzyskane z Federalnego harmonogramu zaopatrzenia oraz opublikowanej literatury i obejmowały koszty leczenia, koszty opieki terminalnej, a także koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, związanych ze stosowaniem leków. Ze względu na znaczne braki danych w publikacji *Yoo 2023* w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyłącznie wyniki porównania ENZ+ADT vs ADT.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.

Tabela 61.
Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja	Interwencja	Komparator	Koszt inkrementalny (PLN)*	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-użyteczności (PLN/QALY)*
Sung 2021	ENZ+ADT	ADT	2 074 759,75	2,85	727 985,88
Zhang 2021	Perspektywa płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych				
	ENZ+ADT	ADT	3 686 021,10	2,12	1 738 689,20
	Perspektywa płatnika publicznego w Chinach				
	ENZ+ADT	ADT	1 746 435,63	1,92	909 601,89
NICE TA712	ENZ+ADT	ADT	b.d.	b.d.	102 254,93
Saad 2022	ENZ+ADT	ADT	563 074,85	2,01	279 941,30
	ENZ+ADT	APA+ADT	165 779,94	1,03	160 899,63
Wang 2022	ENZ+ADT	ADT	825 677,15	0,54	1 529 031,75
	ENZ+ADT	ABI+ADT	534 690,55	-0,84	Dominacja ABI+ADT
	ENZ+ADT	APA+ADT	-1 462 159,14	-1,09	1 341 430,40
Yanev 2022	ENZ+ADT	ADT	459 602,55	1,21	370 032,67
Barbier 2022	ENZ+ADT	ADT	748 292,96	1,90	393 838,40
	ENZ+ADT	ABI+ADT	475 711,44	-0,18	Dominacja ABI+ADT
	ENZ+ADT	APA+ADT	25 788,09	0,25	103 152,36
Yoo 2023	ENZ+ADT	ADT	b.d.**	1,32	b.d.***

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 07.08.2023 publikowany przez Narodowy Bank Polski:

1 USD = 4,0347 PLN

1 GBP = 5,1356 PLN

1 CAD = 3,0144 PLN

**pomędzy 0 PLN a 2 519 989 PLN

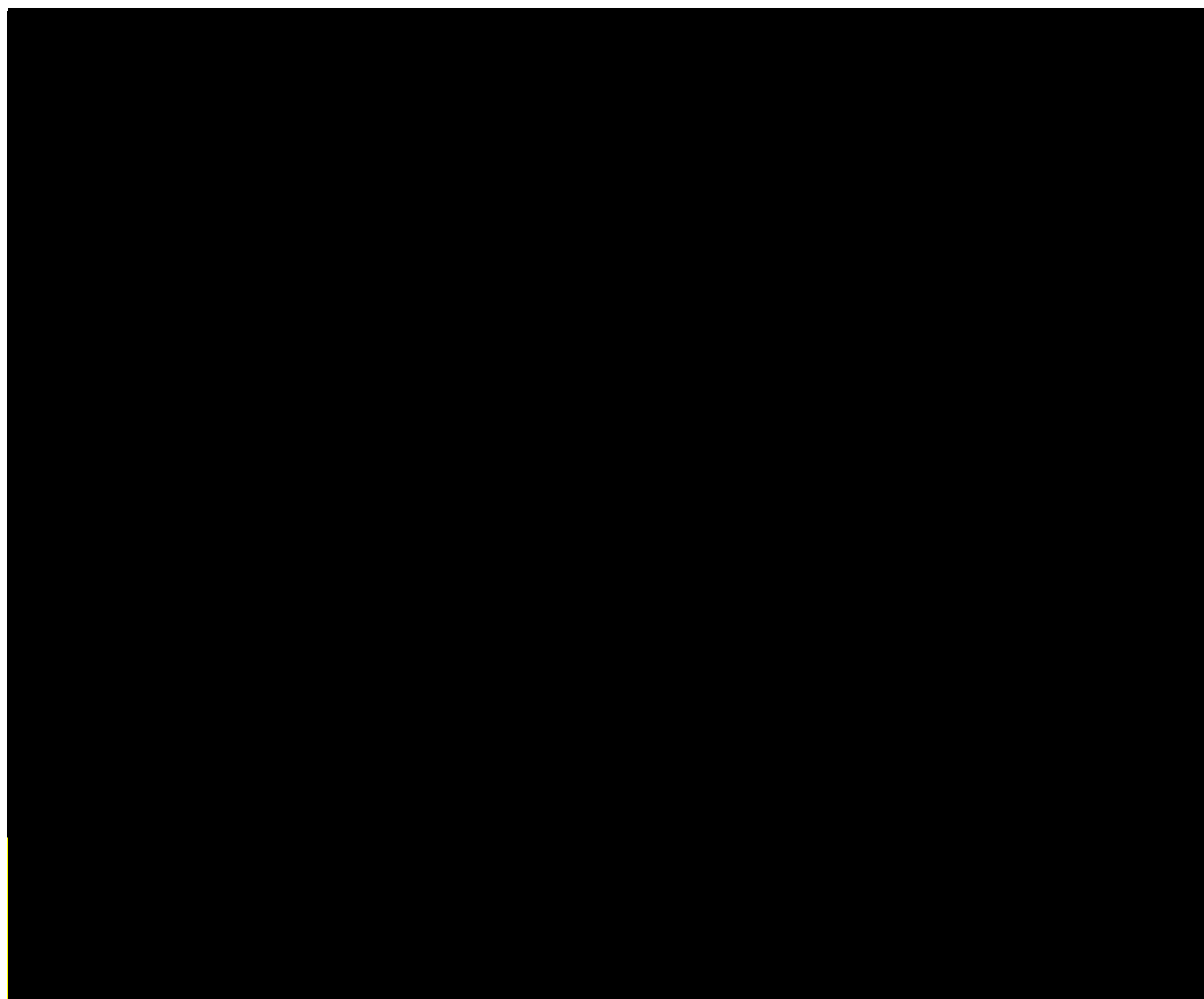
***pomędzy 85 725 PLN/QALY a 1 909 082 PLN/QALY

W modelu ekonomicznym stanowiącym nieodłączony element niniejszej analizy oprócz podstawowego wariantu źródła danych wejściowych dotyczących skuteczności dla porównania ENZ+ADT vs ADT, uwzględnione zostały następujące warianty alternatywne: skuteczność na podstawie wyników NMA (porównanie pośrednie), skuteczność na podstawie wyników badania *ARCHES* i *ENZAMET* (porównanie bezpośrednie w oparciu o wartości współczynników hazardu). Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej zostały zaprezentowane w rozdziale 15.3. a wartości współczynników hazardu z badania *ARCHES* i *ENZAMET* w *Analizie klinicznej*.

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

Tabela 62.


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



Dane KM dla przeżycia całkowitego chorych w populacji chorych z dużą oraz małą objętością choroby stanowią łączne wyniki z badań *ARCHES* i *ENZAMET*. Natomiast dane KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w przypadku obu wyżej wspomnianych subpopulacji pochodzą z badania *ARCHES*. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla alternatywnych wariantów: dane KM dla OS z badania *ARCHES*, dane KM dla OS z badania *ENZAMET*, dane KM dla PFS z badanie *ENZAMET*, dane KM dla PFS – łączne wyniki z badań *ARCHES* i *ENZAMET*, wyniki NMA dla OS dopasowanego (wówczas źródłem danych KM dla OS jest badanie *ARCHES*). Dodatkowo postanowiono przedstawić wyniki dla wariantu, w którym źródłem danych KM dla OS jest badanie *ARCHES*, a źródłem danych dla porównania ENZ+ADT vs ADT są wyniki NMA dla OS dopasowanego.

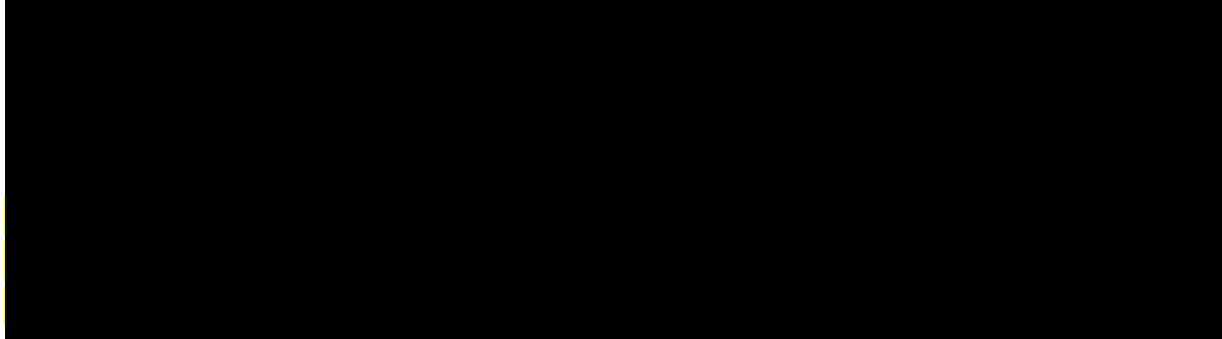
Tabela 63.

Wyniki analizy ekonomicznej dla alternatywnych źródeł danych KM dla punktów końcowych OS i PFS – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej

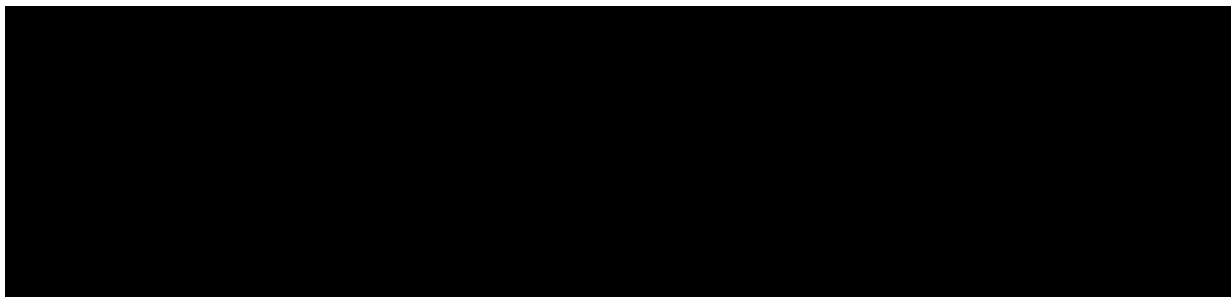


W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika użyteczności kosztowej jakim jest ICUR jak i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

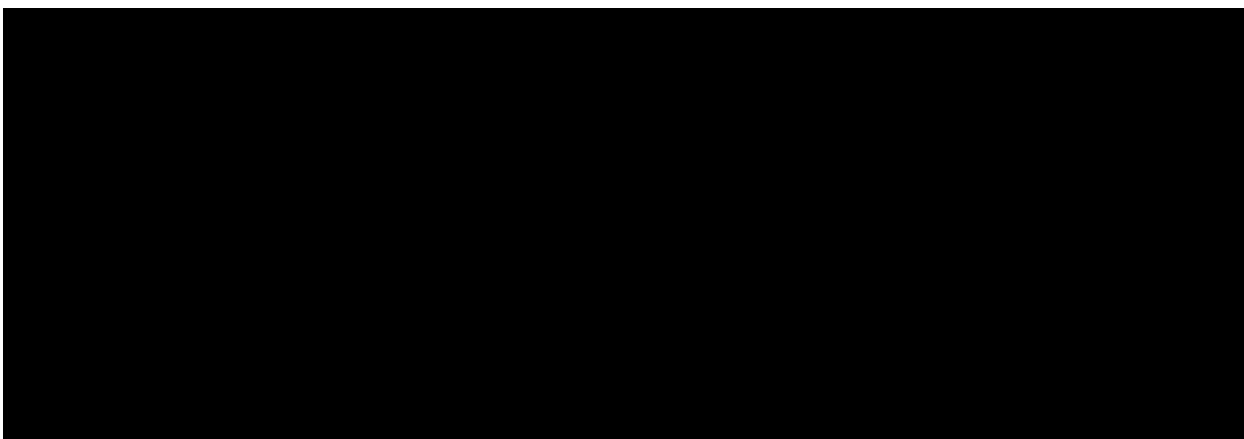
W przypadku porównania ENZ+ADT vs ADT na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego/wspólnej** największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności mają następujące parametry:



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

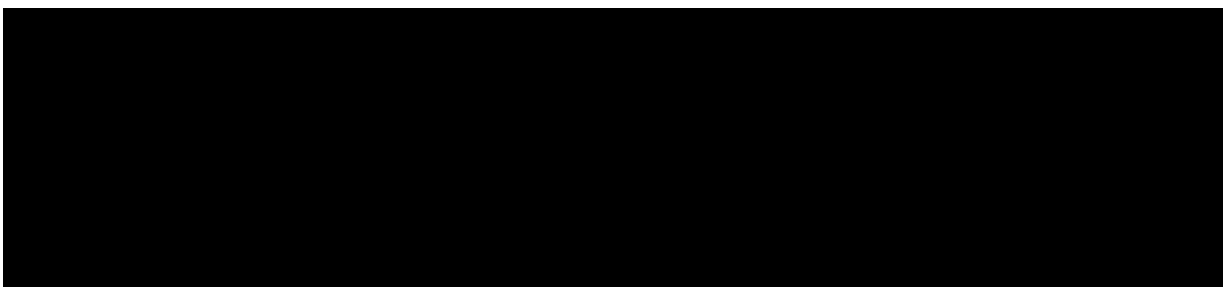


Dla porównania ENZ+ADT vs APA+ADT na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego/wspólnej** największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności mają następujące parametry:



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





15. Załączniki

15.1. 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.

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

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

Kryteria włączenia badań:

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

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.1.2. 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 64.

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	69 339
#2	(prostate* OR prostatic*)	275 029
#3	(cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR hospitali*)	5 605 330
#4	#1 AND #2 AND #3	781

Data ostatniego wyszukiwania: 05.09.2023

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

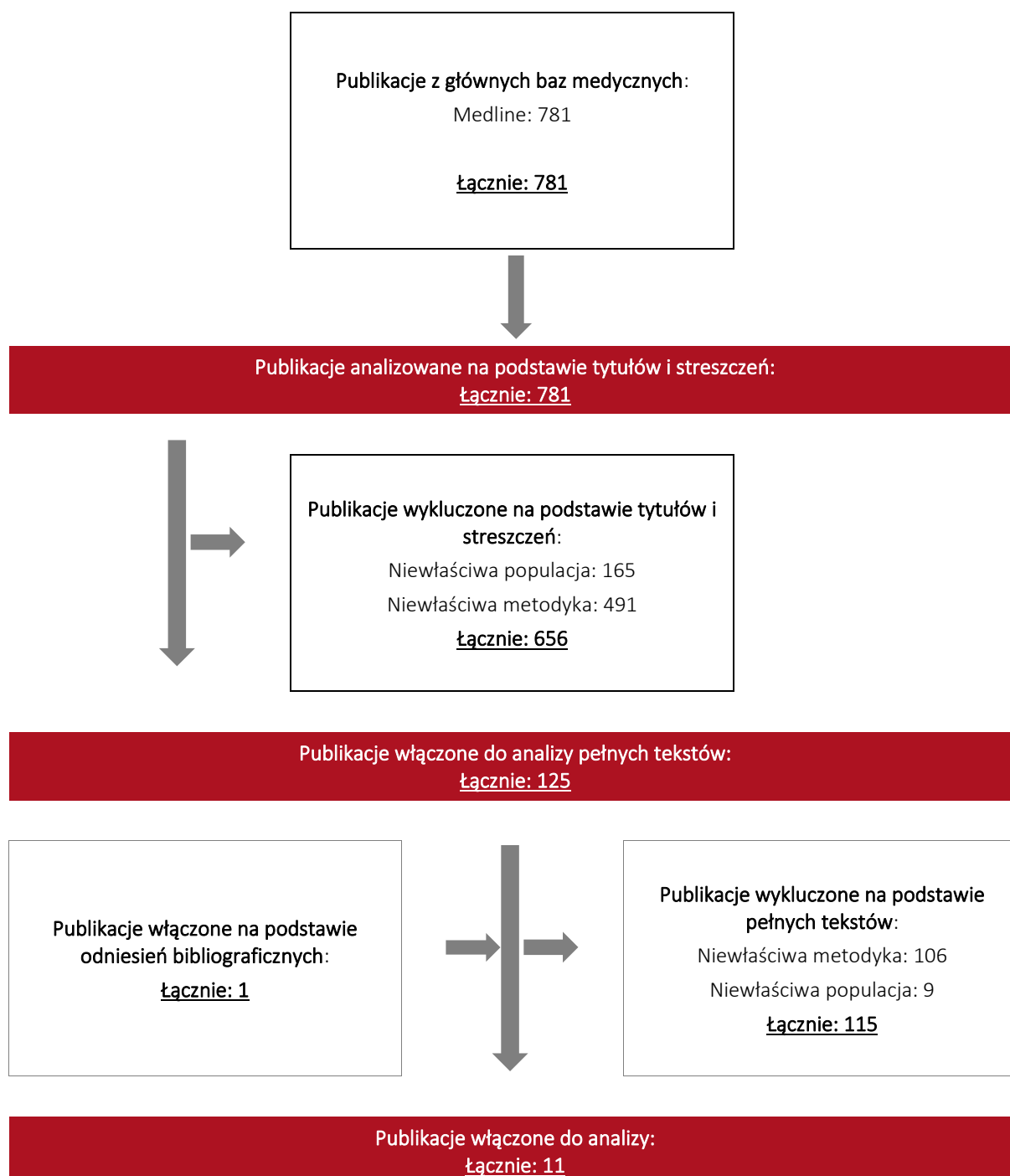
15.1.3. Selekcja badań

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 26.

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



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 781 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 125 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 11 publikacji do oceny jakości życia chorych, w tym 1 na podstawie odniesień bibliograficznych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 11 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Sandblom 2004, Wolff 2012, Färkkilä 2013, Lloyd 2015, Murasawa 2019, Sung 2021, Zhang 2021, Clarke 2022, Wang 2022, Saad 2022* oraz *Parmar 2022*.

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

W 7 publikacjach przedstawiono dane pozwalające na określenie jakości życia w stanie **mHSPC**: *Lloyd 2015, Murasawa 2019, Zhang 2021, Clarke 2022, Wang 2022, Saad 2022* oraz *Parmar 2022*.

W 8 publikacjach zaprezentowano dane pozwalające na określenie jakości życia w stanie **PD1, PD2 oraz PD3**: *Wolff 2012, Lloyd 2015, Murasawa 2019, Sung 2021, Clarke 2022, Wang 2022, Saad 2022* oraz *Parmar 2022*.

W 3 publikacjach przedstawiono dane pozwalające na określenie jakości życia w stanie **End of life**: *Sandblom 2004, Färkkilä 2013* oraz *Saad 2022*.

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

Tabela 65.

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

Publikacja / badanie	Metoda pomiaru jakości życia	Przedmiot badania	Odpowiadający stan w modelu	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
<i>Parmar 2022*</i>	EQ-5D	Chorzy na przerzutowego, wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego	mHSPC	0,800	[95% CI 0,71 – 0,83]	1 148
		Chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	PD1/PD2/PD3	0,630	[95% CI 0,63 – 0,83]	50
<i>Saad 2022</i>	EQ-5D	Chorzy na przerzutowego, wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego	mHSPC	0,847	SD = 0,14	b.d.
		Chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (stan łagodny)	PD1	0,782	SD = 0,20	
		Chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (stan umiarkowany)	PD2	0,6625 (średnia ze stanu PD1 i End of life)	n/d	
		Chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (stan ciężki)	PD3	0,6625 (średnia ze stanu PD1 i End of life)	n/d	
		Chorzy na raka gruczołu krokowego w końcowym stadium choroby	End of life	0,543	SD = 0,30	

Publikacja / badanie	Metoda pomiaru jakości życia	Przedmiot badania	Odpowiadający stan w modelu	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
Wang 2022	EQ-5D	Chorzy na przerzutowego, wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego	mHSPC	0,800	SE = 0,008	7 287
		Chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	PD1/PD2/PD3	0,716	SE = 0,013	
Clarke 2022	EQ-5D	Chorzy ze zlokalizowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości	mHSPC	0,840	b.d.	1 275**
		Chorzy ze zlokalizowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami trzewiowymi	mHSPC	0,794	b.d.	
		Chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości	PD1	0,744	b.d.	
		Chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości i zdarzeniami związanymi z układem kostnym	PD2	0,667	b.d.	
		Chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami trzewiowymi	PD3	0,682	b.d.	
Zhang 2021***	EQ-5D	Chorzy na przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego	mHSPC	0,830	[Zakres: 0,664 – 0,994]	b.d.
Sung 2021^	EQ-5D	Chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	PD1/PD2/PD3	0,732^^	b.d.	b.d.

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

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

*Nie uwzględniono tej publikacji w ramach analizy wrażliwości, gdyż wartości użyteczności wynoszącej 0,630 nie można przyporządkować do konkretnego stanu po progresji choroby. Z kolei wartość użyteczności w stanie mHSPC jest taka sama jak w publikacji Wang 2022, która została uwzględniona w analizie wrażliwości.

**1 275 chorych, którym mierzono jakość życia w badaniu, w tym 647 chorych z kohorty stosującej octan abirateronu+prednizolon+opieka standardowa oraz 628 chorych z kohorty otrzymującej opiekę standardową. Średnia jakość życia dotyczy obu kohort łącznie i została obliczona jako średnia jakość życia ze wszystkich pomiarów (wykonywanych co 6, 8, 12 lub 26 tygodni od rozpoczęcia badania do 260-go tygodnia) dotyczących chorych w danym stanie zdrowia. Liczba pacjentów w 260-tym tygodniu wynosiła 12 w kohorcie stosującej octan abirateronu+prednizolon+opieka standardowa i 10 w kohorcie otrzymującej opiekę standardową.

*** Nie uwzględniono tej publikacji w ramach analizy wrażliwości, gdyż wartość użyteczności w stanie mHSPC jest taka sama jak w publikacji Lloyd 2015, która została uwzględniona w analizie wrażliwości.

^ Nie uwzględniono tej publikacji w ramach analizy wrażliwości, gdyż wartości użyteczności wynoszącej 0,732 nie można przyporządkować do konkretnego stanu po progresji choroby.

^^miesięczna wartość użyteczności 0,061 przemnożona przez 12

15.2. 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 użyteczności kosztowej ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

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

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.2.2. 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 66.

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*	1 736 689	119 754
#2	Xtandi OR enzalutamid	3 145	45
#3	#1 AND #2	178	6

Data ostatniego wyszukiwania: 05.09.2023

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 67.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
#1	Xtandi	5

Data ostatniego wyszukiwania: 05.09.2023

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

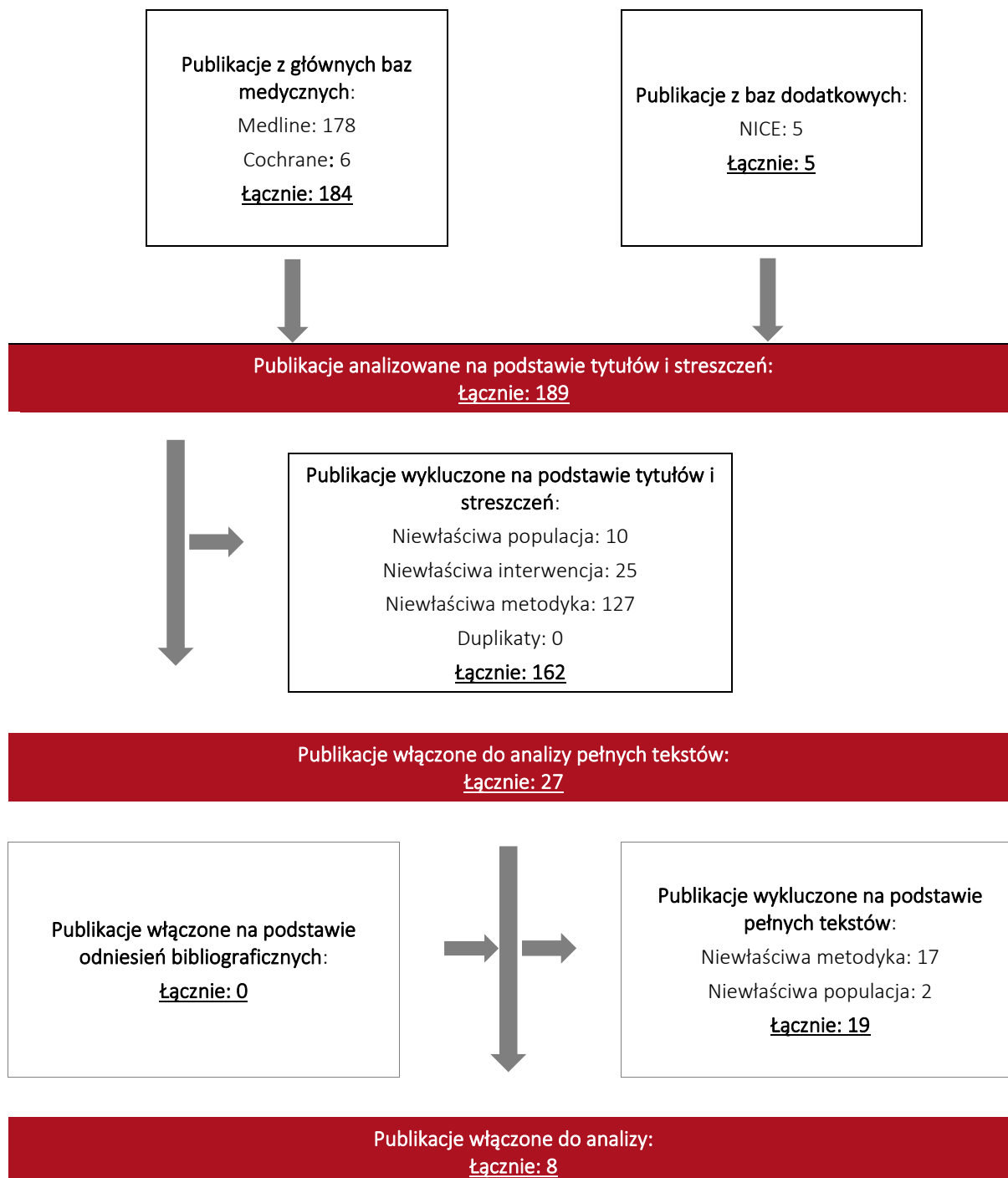
15.2.3. Selekcja badań

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 15.2.1.

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

Rysunek 27.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 189 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 178 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 6 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 5 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 8 publikacji: *Sung 2021*, *Zhang 2021*, *NICE TA712*, *Saad 2022*, *Wang 2022*, *Yanev 2022*, *Barbier 2022* oraz *Yoo 2023*, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

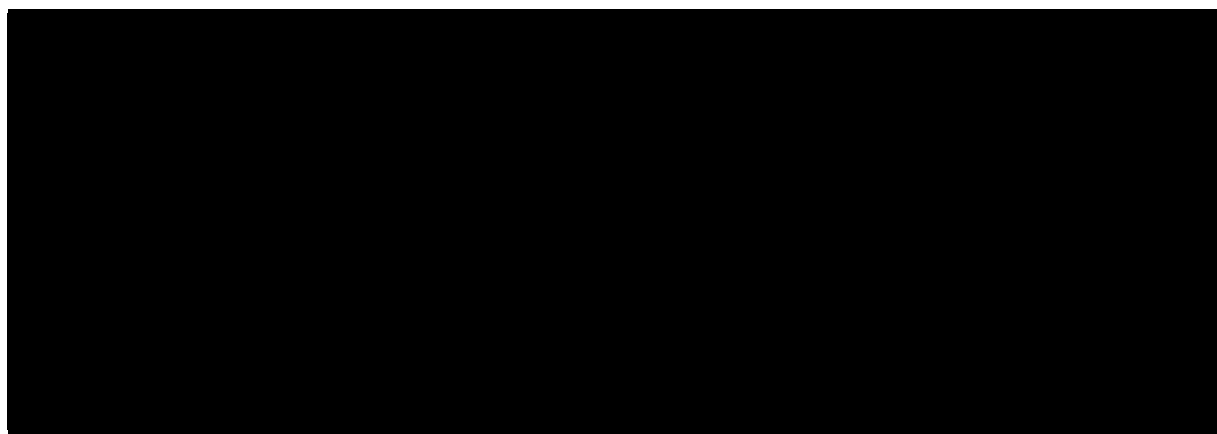
Ostatecznie, w pracy odnaleziono inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki użyteczności kosztowej stosowania ENZ+ADT w porównaniu z komparatorami w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

15.3. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej dla subpopulacji LVD.

Tabela 68.
Wyniki NMA dla subpopulacji LVD



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

Tabela 69.
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 8.
2.	Analiza wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9. – rozdział 10.
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 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
4.	<p>Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	<p>dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią</p>	TAK, rozdział 8.1.
5.2.	<p>dotatkowego 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)</p>	n/d
6.	<p>Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności</p>	TAK, rozdział 8.1.
7.	<p>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)</p>	n/d
7.1.	<p>Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero</p>	n/d
8.	<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i>, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	n/d
8.1.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	n/d
8.2.	<p>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</p>	n/d
8.3.	<p>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.</p>	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
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 15.1.
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 7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 7.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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

16. Spis tabel

Tabela 1. Początkowa charakterystyka chorych w modelu	25
Tabela 2. Użyteczności w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.....	32
Tabela 3. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej	48
Tabela 4. Koszt octanu abirateronu uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)	50
Tabela 5. Koszt octanu abirateronu uwzględniony w analizie wrażliwości (PLN)	50
Tabela 6. Koszt apalutamidu uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)	50
Tabela 7. Koszt apalutamidu uwzględniony w analizie wrażliwości (PLN)	51
Tabela 8. Koszt radioterapii	51
Tabela 9. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	52
Tabela 10. Odsetki stosowanych terapii w kolejnych liniach leczenia uwzględnionych w modelu	58
Tabela 11. Charakterystyka kosztowa bikalutamidu (PLN)	59
Tabela 12. Koszt docetakselu uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)	60
Tabela 13. Koszt docetakselu uwzględniony w analizie wrażliwości (PLN)	60
Tabela 14. Charakterystyka kosztowa leku Lynparza – analiza podstawowa (PLN).....	61
Tabela 15. Charakterystyka kosztowa leku Lynparza – analiza wrażliwości DNUR (PLN)	61
Tabela 16. Koszt dichlorku radu-223 uwzględniony w analizie podstawowej (PLN).....	61
Tabela 17. Koszt dichlorku radu-223 uwzględniony w analizie wrażliwości (PLN).....	62
Tabela 18. Charakterystyka kosztowa kabazytakselu (PLN).....	62

Tabela 19. Odsetek chorych stosujących poszczególne leki, bądź świadczenia w ramach leczenia wspomagającego.....	63
Tabela 20. Dawkowanie leków w ramach terapii BSC, uwzględnione w analizie	64
Tabela 21. Koszt tietyloperazyny, famotydyny i prednizonu uwzględniony w analizie (PLN)...	65
Tabela 22. Koszt ondansetronu, filgrastimu oraz kwasu zoledronowego uwzględniony w analizie (PLN).....	65
Tabela 23. Koszt leków stosowanych w ramach terapii BSC, brany pod uwagę w analizie (PLN).....	65
Tabela 24. Miesięczne koszty leczenia wspomagającego w zależności od etapu terapii chorego, uwzględnione w analizie	66
Tabela 25. Miesięczne koszty monitorowania chorych związane ze stanem choroby, uwzględnione w analizie podstawowej.....	69
Tabela 26. Miesięczne koszty monitorowania chorych związane ze stanem choroby, uwzględnione w analizie wrażliwości	70
Tabela 27. Średni koszt radioterapii kości.....	72
Tabela 28. Średni koszt operacji kości	72
Tabela 29. Koszt deksametazonu podawanego dożylnie uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)	73
Tabela 30. Koszt deksametazonu podawanego dożylnie uwzględniony w analizie wrażliwości DNUR (PLN).....	73
Tabela 31. Koszt deksametazonu stosowanego doustnie uwzględniony w analizie (PLN)	74
Tabela 32. Średni koszt leczenia ZURK.....	74

Tabela 33. Średnie koszty zdarzeń niepożądanych i SRE uwzględnione w poszczególnych stanach.....	75
Tabela 34. Koszty stosowania ENZ+ADT oraz ADT z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS (PLN) – populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI	75
Tabela 35. Koszty stosowania ENZ+ADT, ABI+ADT, APA+ADT oraz RT+ADT z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS (PLN) – populacja LVD.....	77
Tabela 36. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	81
Tabela 37. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości	92
Tabela 38. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz ADT (populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI)	94
Tabela 39. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz ABI, APA, RT (populacja LVD)	94
Tabela 40. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku – ENZ+ADT vs ADT (populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI)	95
Tabela 41. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku – ENZ+ADT vs ABI+ADT (populacja LVD)	95
Tabela 42. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku – ENZ+ADT vs APA+ADT (populacja LVD)	96

Tabela 43. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku – ENZ+ADT vs RT+ADT (populacja LVD)	96
Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI)	99
Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI)	102
Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs ABI+ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (populacja LVD)	106
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs ABI+ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (populacja LVD)	109
Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs APA+ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (populacja LVD)	113
Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs APA+ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (populacja LVD)	117
Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs RT+ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (populacja LVD)	120

Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ENZ+ADT vs RT+ADT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (populacja LVD).....	124
Tabela 52. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	129
Tabela 53. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – ENZ+ADT vs ADT (wariant z RSS, populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI)	131
Tabela 54. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – ENZ+ADT vs ABI+ADT (wariant z RSS, populacja LVD)	131
Tabela 55. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – ENZ+ADT vs APA+ADT (wariant z RSS, populacja LVD).....	132
Tabela 56. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – ENZ+ADT vs RT+ADT (wariant z RSS, populacja LVD)	132
Tabela 57. Wyniki walidacji wewnętrznej – ENZ+ADT vs ADT (populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI)	140
Tabela 58. Wyniki walidacji wewnętrznej – ENZ+ADT vs ABI+ADT (populacja LVD)	140
Tabela 59. Wyniki walidacji wewnętrznej – ENZ+ADT vs APA+ADT (populacja LVD).....	141
Tabela 60. Wyniki walidacji wewnętrznej – ENZ+ADT vs RT+ADT (populacja LVD)	142
Tabela 61. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.....	155

Tabela 62. Wyniki analizy ekonomicznej dla alternatywnych źródeł danych wejściowych dotyczących skuteczności dla porównania ENZ+ADT vs ADT – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej	156
Tabela 63. Wyniki analizy ekonomicznej dla alternatywnych źródeł danych KM dla punktów końcowych OS i PFS – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej	157
Tabela 64. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	161
Tabela 65. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	164
Tabela 66. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	169
Tabela 67. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	169
Tabela 68. Wyniki NMA dla subpopulacji LVD	172
Tabela 69. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	172

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	26
Rysunek 2. Ścieżka leczenia chorego z populacji HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI stosującego w stanie mHSPC ADT lub ENZ.....	28
Rysunek 3. Ścieżka leczenia chorego z populacji LVD stosującego w stanie mHSPC ENZ, ABI, APA lub RT.....	28
Rysunek 4. Krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących ENZ oraz ADT – populacja chorych mHSPC z dużą objętością choroby	35
Rysunek 5. Krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących ENZ oraz ADT – populacja chorych mHSPC z małą objętością choroby.....	35
Rysunek 6. Krzywa KM dla ENZ+ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych – populacja chorych z dużą objętością choroby.....	36
Rysunek 7. Krzywa KM dla ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych – populacja chorych z dużą objętością choroby.....	37
Rysunek 8. Krzywa KM dla ENZ+ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych – populacja chorych z małą objętością choroby	38
Rysunek 9. Krzywa KM dla ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych – populacja chorych z małą objętością choroby	38
Rysunek 10. Krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących porównywane technologie – populacja chorych z małą objętością choroby.....	39
Rysunek 11. Krzywe KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w grupie chorych stosujących ENZ oraz ADT – populacja chorych z dużą objętością choroby.....	40

Rysunek 12. Krzywe KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w grupie chorych stosujących ENZ oraz ADT – populacja chorych z małą objętością choroby.....	41
Rysunek 13. Krzywa KM dla ENZ+ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – populacja chorych z dużą objętością choroby	42
Rysunek 14. Krzywa KM dla ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – populacja chorych z dużą objętością choroby	42
Rysunek 15. Krzywa KM dla ENZ+ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – populacja chorych z małą objętością choroby	43
Rysunek 16. Krzywa KM dla ADT oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby – populacja chorych z małą objętością choroby	44
Rysunek 17. Krzywe KM dla przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby w grupie chorych stosujących porównywane technologie – populacja chorych z małą objętością choroby.....	45
Rysunek 18. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – ENZ+ADT vs ADT – wariant z RSS (populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI).....	133
Rysunek 19. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – ENZ+ADT vs ABI+ADT – wariant z RSS (populacja LVD)	134
Rysunek 20. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – ENZ+ADT vs APA+ADT – wariant z RSS (populacja LVD).....	135

Rysunek 21. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – ENZ+ADT vs RT+ADT – wariant z RSS (populacja LVD)	136
Rysunek 22. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania ENZ+ADT vs ADT – wariant z RSS (populacja HVD z przeciwwskazaniami do DOC i ABI)	137
Rysunek 23. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania ENZ+ADT vs ABI+ADT – wariant z RSS (populacja LVD)	137
Rysunek 24. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania ENZ+ADT vs APA+ADT – wariant z RSS (populacja LVD)	138
Rysunek 25. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania ENZ+ADT vs RT+ADT – wariant z RSS (populacja LVD)	138
Rysunek 26. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	162
Rysunek 27. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	170

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	Analiza kliniczna, <i>Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn</i> , MAHTA, Warszawa 2023
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, <i>Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn</i> , MAHTA, Warszawa 2023
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, <i>Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn</i> , MAHTA, Warszawa 2023
Armstrong 2019	Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P. i in., <i>ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i> , <i>J Clin Oncol</i> 2019, 37(32):2974-2986
Armstrong 2022	Armstrong A.J., Azad A.A., Iguchi T. i in., <i>Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i> . <i>J Clin Oncol</i> . 2022 Apr
Azad 2021	Azad A.A., Armstrong A.J., Alcaraz A. i in., <i>Efficacy of enzalutamide in subgroups of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, disease volume, and risk</i> , <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> (2021)
Badanie AFFIRM	<i>Safety and Efficacy Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Been Previously Treated With Docetaxel-based Chemotherapy (AFFIRM)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00974311
Badanie PREVAIL	<i>A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer (PREVAIL)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212991
Badanie PROfound	<i>Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound)</i> , https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02987543
Badanie TAX 327	<i>The Role of Androgen Deprivation Treatment (ADT) in Docetaxel-Prednisolone Chemotherapy for Castrate-Resistant Prostatic Cancer (TAX 327)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01487902
Badanie TROPIC	<i>XRP6258 Plus Prednisone Compared to Mitoxantrone Plus Prednisone in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer (TROPIC)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00417079
Barbier 2022	Barbier M.C., Tomonaga Y., Menges D. i in., <i>Survival modelling and cost-effectiveness analysis of treatments for newly diagnosed metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i> . <i>PLoS One</i> . 2022 Nov 3;17(11)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
CADTH 2020	Cadth Drug Reimbursement Review Pharmacoeconomic Report for Enzalutamide (Xtandi) (Astellas Pharma Canada, Inc.) Indication: <i>In Combination with Androgen-Deprivation Therapy for the Treatment of Patients with Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer</i> . Toronto (ON): CADTH. 2020
Carlsson 2020	Carlsson S., Vickers A., <i>Screening for Prostate Cancer</i> . Med Clin N Am- (2020)
ChPL Abiraterone Sandoz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Abiraterone Sandoz®
ChPL Atossa®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Atossa™
ChPL Binabic®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Binabic®
ChPL Cabazitaxel EVER Pharma®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma®
ChPL Diphereline SR®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diphereline SR®
ChPL Docetaxel Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord®
ChPL Eligard®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Eligard®
ChPL Erleada®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erleada®
ChPL Famogast®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Famogast®
ChPL Leuprostin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Leuprostin®
ChPL Librexia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Librexia®
ChPL Lynparza®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza®
ChPL Reseligo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Reseligo®
ChPL Torecan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Torecan®
ChPL Xanderla LA®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xanderla LA®
ChPL Xanderla®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xanderla®
ChPL Xofigo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xofigo®
ChPL Xtandi™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi™
ChPL Zoladex LA®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoladex LA®
ChPL Zoladex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoladex®
ChPL Zomikos®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zomikos®
Clarke 2022	Clarke C.S., Hunter R.M., Gabrio A. i in., <i>Cost-utility analysis of adding abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone to long-term hormone therapy in newly diagnosed advanced prostate cancer in England: Lifetime decision model based on STAMPEDE trial data</i> . PLoS One. 2022 Jun 2;17(6)
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz modelu
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-grudzień 2022 r. oraz styczeń-czerwiec 2023 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Davis 2019	Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. i in., <i>Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer</i> , N Engl J Med. 2019, 381(2):121-131
Dawkowanie WHO degareliks	World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L02BX02
de Bono 2020	de Bono J., Mateo J., Fizazi K. i in., <i>Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> , New England Journal of Medicine. 2020; 382(22):2091-102
DNUR	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. i in., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
Färkkilä 2013	Färkkilä N., Torvinen S., Roine R.P. i in., <i>Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease</i> , Quality of Life Research, 2013; 23(4):1387–1394
Francini 2018	Francini E., Gray K.P., Xie W. i in., <i>Time of Metastatic Disease Presentation and Volume of Disease are Prognostic for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC)</i> , Prostate 2018, 78(12):889-895
Gajewski 2018	Gajewski P., Szczekliki A., <i>Interna Szczekliki. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Hall 2019	Hall F., de Freltas H.M., Kerr C. i in., <i>Estimating utilities/disutilities for high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) and treatment-related adverse events</i> , Quality of Life Research 2019, 28:1191-1199
Iguchi 2021	Iguchi T., Kimura G., Fukasawa S. i in., <i>Enzalutamide with androgen deprivation therapy in Japanese men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A subgroup analysis of the phase III ARCHES study</i> , Int J Urol. 2021 May 6
INESSS 2020	Institut National D'excellence en Santé et en Services Sociaux, <i>Cancer de la Prostate Métastatique Sensible à la Castration</i> . Quebec (QC) INESSS. 2020
Informator o umowach NFZ 2023	NFZ, Informator o umowach, 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 czerwca 2023 r.
KRN 2023	Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/ (data dostępu: 25.08.2023 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
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
Mottet 2014	Mottet N., Bastian P.J., Bellmunt J. i in., <i>European Association of Urology guidelines on prostate cancer</i> . 2014.
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
Ng 2020	Ng K., Smith S., Shamash J., <i>Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): Advances and Treatment Strategies in the First-Line Setting</i> , Oncol Ther. 2020 Dec;8(2):209-230. doi: 10.1007/s40487-020-00119-z.
NICE 2014	NICE, <i>Prostate Cancer: diagnosis and treatment</i> , Clinical guideline, 2014
NICE Docetaxel 2006	NICE technology appraisals [TA101], Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer, http://www.nice.org.uk/guidance/ta101 , 2006
NICE Enzalutamide 2014	NICE, Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen, 2014
NICE TA391	NICE technology appraisals [TA391], <i>Cabazitaxel for hormone-relapsed metastatic prostate cancer treated with docetaxel</i> , 2016, https://www.nice.org.uk/guidance/ta391
NICE TA712	NICE technology appraisals [TA712], <i>Enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer</i> , 2021, https://www.nice.org.uk/guidance/ta712
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Parmar 2022	Parmar A., Timilshina N., Emmenegger U. i in., <i>A cost-utility analysis of apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer</i> . Can Urol Assoc J. 2022 Mar;16(3)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Program lekowy leczenia raka gruczołu krokowego	Program lekowy „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego” (ICD-10: C61) regulowany załącznikiem B.56 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2023 r.
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 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych
Saad 2022	Saad F., Chilelli A., Hui B. i in., <i>Cost-effectiveness of enzalutamide versus apalutamide versus androgen deprivation therapy alone for the treatment of metastatic castration-sensitive prostate cancer in Canada</i> , Journal of Medical Economics 2022, 25:1, 583-590
Sandblom 2004	Sandblom G., Carlsson P., Sennfalt K. i in., <i>A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer</i> , British journal of cancer, 2004; 90(6):1163-8
Sprawozdanie NFZ	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. oraz IV kwartał 2022 r.
Stenzl 2020	Stenzl A., Dunshee C., De Giorgi U. i in., <i>Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: an Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study</i> , Eur Urol 2020, 78(4):603-614
Stockler 2022	Stockler M.R., Martin A.J., Davis I.D. i in., <i>Health-Related Quality of Life in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer: ENZAMET (ANZUP 1304), an International, Randomized Phase III Trial Led by ANZUP</i>
Sung 2021	Sung W., Choi H., Luk P., So T., <i>A cost-effectiveness analysis of systemic therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i> , Frontiers in Oncology, February 2021, Volume 11, Article 627083
Sweeney 2023	Sweeney C., Martin A., Stockler M. i in., <i>ENZAMET trial investigators and Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial</i> , Lancet Oncol. 2023, 24(4): 323-334
Tablice trwania życia	Główny Urząd Statystyczny, Trwanie życia w 2022 r., https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html

Publikacja/Źródło danych	Referencje
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
Wang 2022	Wang L., Hong H., Alexander G.C. i in., <i>Cost-Effectiveness of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: An Economic Evaluation Based on Network Meta-Analysis</i> . Value Health. 2022 May;25(5):796-802
Wolff 2012	Wolff J.M., Donatz V., Klier J. i in., <i>Quality of life among german patients with metastatic castration-resistant prostate cancer</i> , Value In Health 15, 2012; A431
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Yanev 2022	Yanev I., Gatete J., Aprikian A.G. i in., <i>The Health Economics of Metastatic Hormone-Sensitive and Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-A Systematic Literature Review with Application to the Canadian Context</i> . Curr Oncol. 2022 May 7;29(5):3393-3424
Yoo 2023	Yoo M., Nelson R.E., Haaland B. i in., <i>Cost-Effectiveness Analysis of seven treatments In Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): A Public-Payer Perspective</i> . J Natl Cancer Inst. 2023
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie nr 62/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 6 kwietnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie leczenie szpitalne	<p>Zarządzenie nr 126/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 sierpnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne</p> <p>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</p>
Zarządzenie opieka paliatywna	<p>Zarządzenie nr 45/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 1 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna</p>
Zarządzenie programy lekowe	<p>Zarządzenie Nr 112/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 sierpnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe</p>
Zarządzenie rehabilitacja	<p>Zarządzenie Nr 65/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 kwietnia 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką</p>
Zhang 2021	<p>Zhang P., Xie D., Li Q., <i>Adding enzalutamide to first-line treatment for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a cost-effectiveness analysis</i>, <i>Frontiers in Public Health</i>, February 2021, Volume 9, Article 608375</p>