



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
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 wpływu na system ochrony zdrowia 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
	<ul style="list-style-type: none">⊕ Koncepcja analizy;⊕ Zdefiniowanie populacji;⊕ Oszacowanie wielkości populacji docelowej;⊕ Opracowanie możliwych scenariuszy;⊕ Aspekty etyczne i społeczne
	<ul style="list-style-type: none">⊕ Kontrola jakości;⊕ Ocena kosztów;⊕ Wnioski końcowe

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia	15
2. Analiza wpływu na budżet	16
2.1. Metodyka analizy	16
2.2. Horyzont czasowy	17
2.3. Perspektywa	17
2.4. Scenariusze porównywane	17
2.5. Populacja	19
2.5.1. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	19
2.5.2. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	26
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	27
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	28
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	32

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	32
2.6. Analiza kosztów.....	33
2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej.....	33
2.6.2. Koszt przepisania i podania wnioskowanej technologii medycznej.....	35
2.6.3. Modelowanie kosztów.....	35
2.6.4. Podsumowanie kosztów.....	36
2.7. Podsumowanie danych wejściowych.....	37
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	43
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe.....	43
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	43
3. Analiza wrażliwości.....	47
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	53
5. Aspekty etyczne i społeczne.....	54
6. Ograniczenia.....	56
7. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	57
8. Załączniki.....	60
8.1. Uzasadnienie kwalifikacji technologii wnioskowanej do obecnie istniejącej grupy limitowej.....	60
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	60

8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej	63
9. Spis tabel	64
10. Spis rysunków	67
11. Bibliografia.....	68

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABI	octan abirateronu
ADT	ang. <i>androgen deprivation therapy</i> – terapia deprivacją androgenów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	apalutamid
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRPC	ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego
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
HRQL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
HVD	ang. <i>high volume disease</i> – chorzy z dużą objętością choroby
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
JNCCN	ang. <i>Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i> – Czasopismo Krajowej Sieci Ośrodków Onkologicznych w Stanach Zjednoczonych
KAB	kabazytaksel
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LVD	ang. <i>low volume disease</i> – chorzy z małą objętością choroby
mCRPC	ang. <i>metastatic castration resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
mg	miligram
mHSPC	ang. <i>metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i> – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami
mPC	ang. <i>metastatic prostate cancer</i> – rak gruczołu krokowego z przerzutami
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy

Skrót	Rozwinięcie
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
nmCRPC	ang. <i>non-metastatic castration resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów
nmHSPC	ang. <i>non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i> – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego bez przerzutów
OLA	olaparyb
PC	ang. <i>prostate cancer</i> – rak gruczołu krokowego
PLN	polski złoty
PSA	ang. <i>prostate specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego
RAD-223	dichlorek radu-223
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RT	radioterapia
TA	ang. <i>Technology Appraisal</i> – ocena technologii

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xtandi™ (enzalutamid, ENZ) 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.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem 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.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Krajowego Rejestru Nowotworów*, literatury oraz danych dotyczących liczby chorych obecnie leczonych w ramach programu lekowego leczenia chorych na raka gruczołu krokowego, dostępnych na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której enzalutamid nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu tym, w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami stosowane są komparatory: terapia deprivacją androgenów (ADT): goserelina, leuprorelina, tryptorelina, degarelik – w populacji z dużą objętością choroby z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu; octan abirateronu (ABI), apalutamid (APA) i radioterapia (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.

W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której enzalutamid stosowany w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami w połączeniu z leczeniem deprivacją androgenów będzie finansowany ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

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.

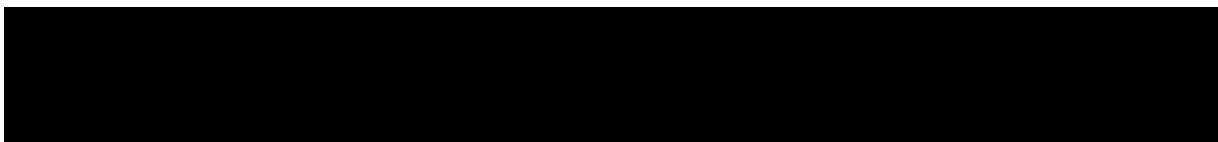
Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztów leków, kosztów kolejnych linii leczenia, kosztów leczenia wspomagającego, kosztów monitorowania i oceny skuteczności leczenia (w tym koszt podania leków), kosztów opieki paliatywnej i terminalnej, kosztów leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym i kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

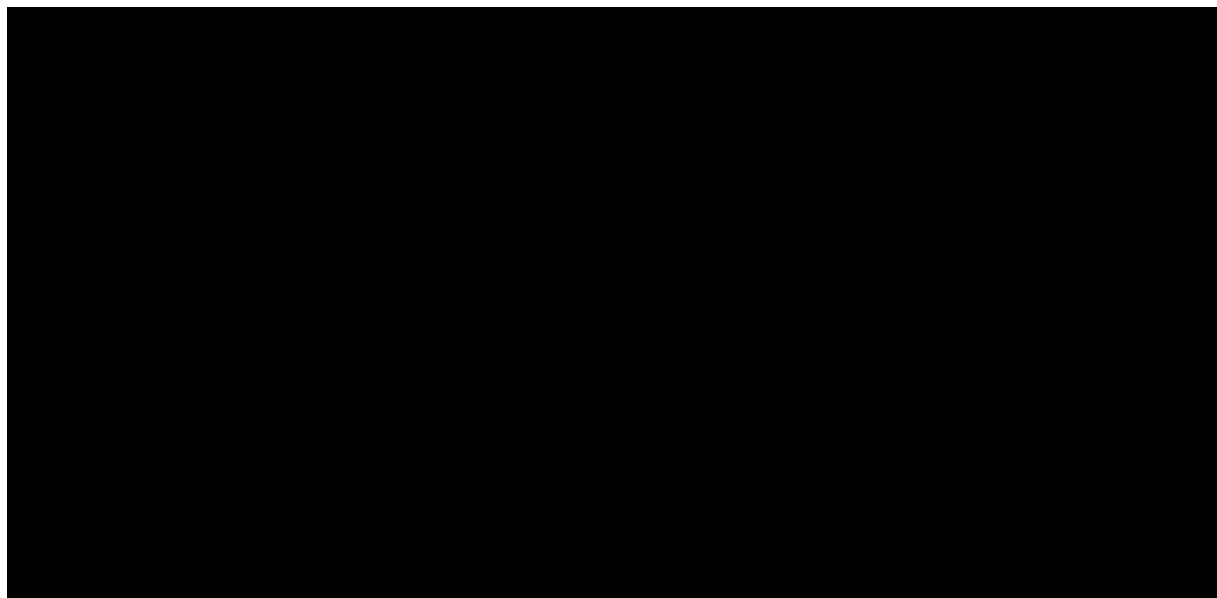
W obliczeniach analizy uwzględniono też założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS). Wydatki płatnika publicznego (i łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) przedstawiono w związku z tym w dwóch wersjach: bez i z uwzględnieniem proponowanego przez Podmiot RSS.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

WYNIKI

Oszacowanie populacji

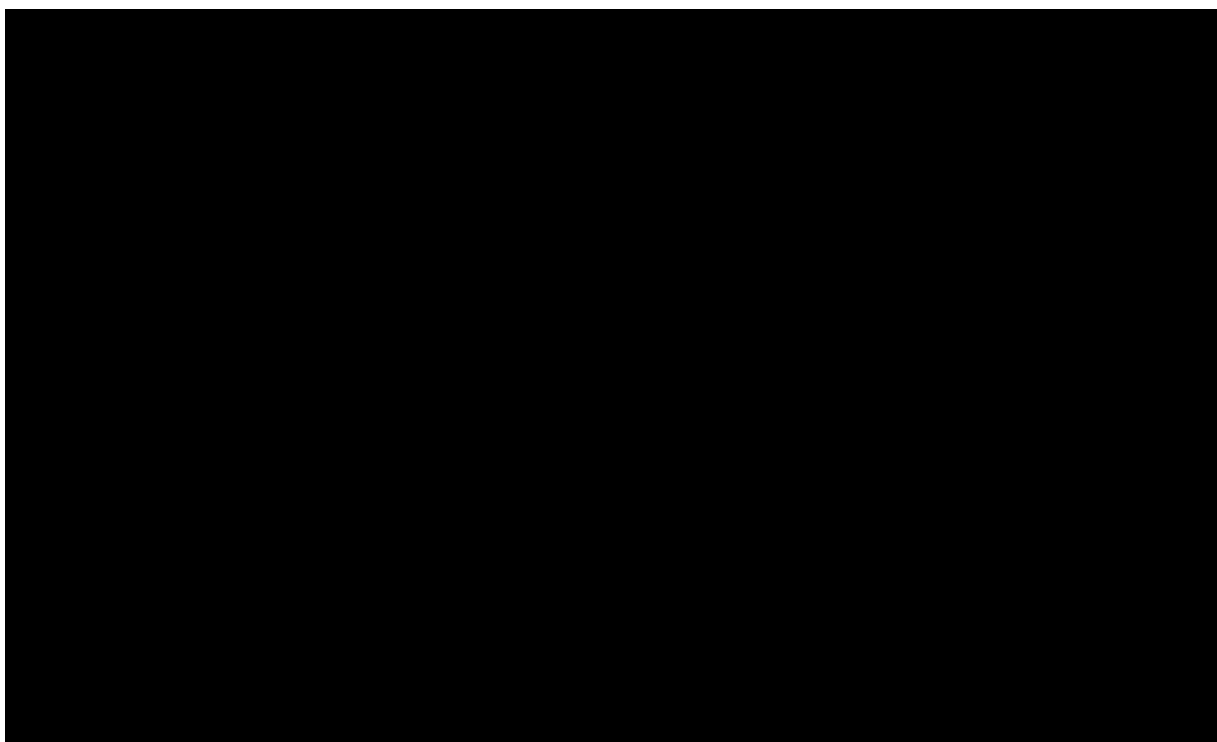




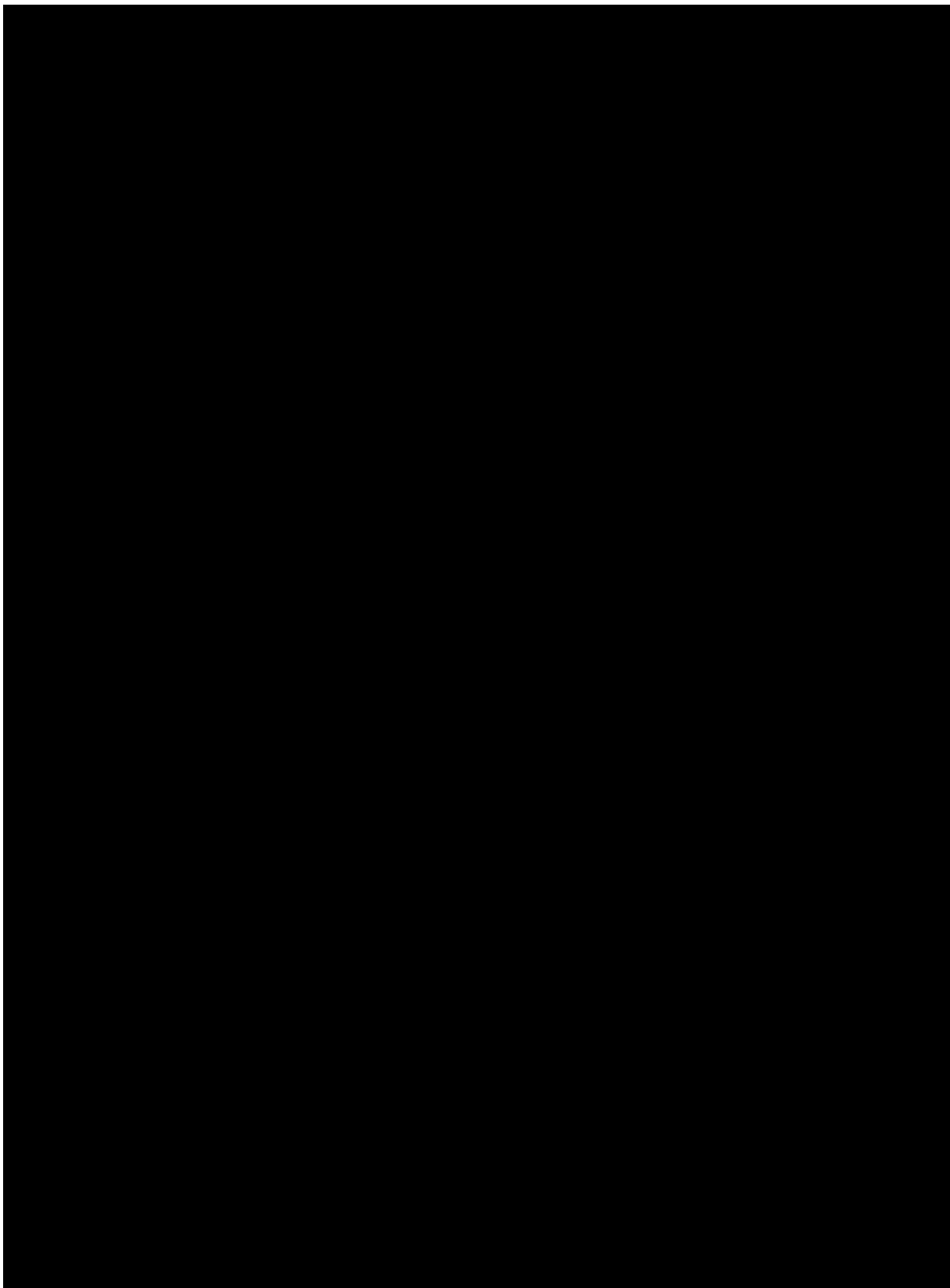
Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego



Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS



Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS



PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu enzalutamidu (Xtandi™) do finansowania w leczeniu chorych na mHSPC w ramach programu lekowego.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy ADT w przypadku populacji chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z dużą objętością choroby z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Xtandi™, który zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w *Analizie problemu decyzyjnego* stanowi skuteczną i bezpieczną terapię w tej grupie chorych. Ponadto lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie przy pomocy ABI, APA i RT w przypadku populacji chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami z małą objętością choroby teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Xtandi™.

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

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 (orchiektomię) 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 obciążona 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].

[Redacted text block]

Niemniej jednak warto podkreślić fakt, iż mHSPC dla Xtandi™ jest wskazaniem „samokanibalizującym się”, ponieważ program lekowy nie pozwala na zastosowanie w stadium mCRPC ponownie antyandrogenu nowej generacji ani na zastosowanie antyandrogenu nowej generacji po leczeniu innym antyandrogenem nowej generacji (ENZ po ABI lub odwrotnie). Tym samym zwiększenie puli chorych korzystających z enzalutamidu w stadium mHSPC wpłynie na zmniejszenie puli chorych leczonych antyandrogenami nowej generacji w stadium mCRPC, co spowoduje zmniejszenie wydatków płatnika publicznego w populacji chorych na mCRPC.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

W analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Xtandi™ należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla szerokiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie leku Xtandi™ przyczyni się do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xtandi™ (enzalutamid) 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.

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xtandi™ w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 365, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o *Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMiT* oraz *Ustawę o refundacji*.
 2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od lipca 2024 roku. Liczebność populacji docelowej uwzględnionej w analizie podstawowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów, literatury oraz danych dotyczących liczby chorych obecnie leczonych w ramach programu lekowego leczenia chorych na raka gruczołu krokowego, dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia.
 3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
 4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (komparatory).
 5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
 6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
 7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
 8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
-

9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTMiT* horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od lipca 2024 do końca czerwca 2026. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach programu lekowego, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą o refundacji*, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

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

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny¹)
- ⊕ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z

¹ Zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej*.

Wykazem leków refundowanych nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.).

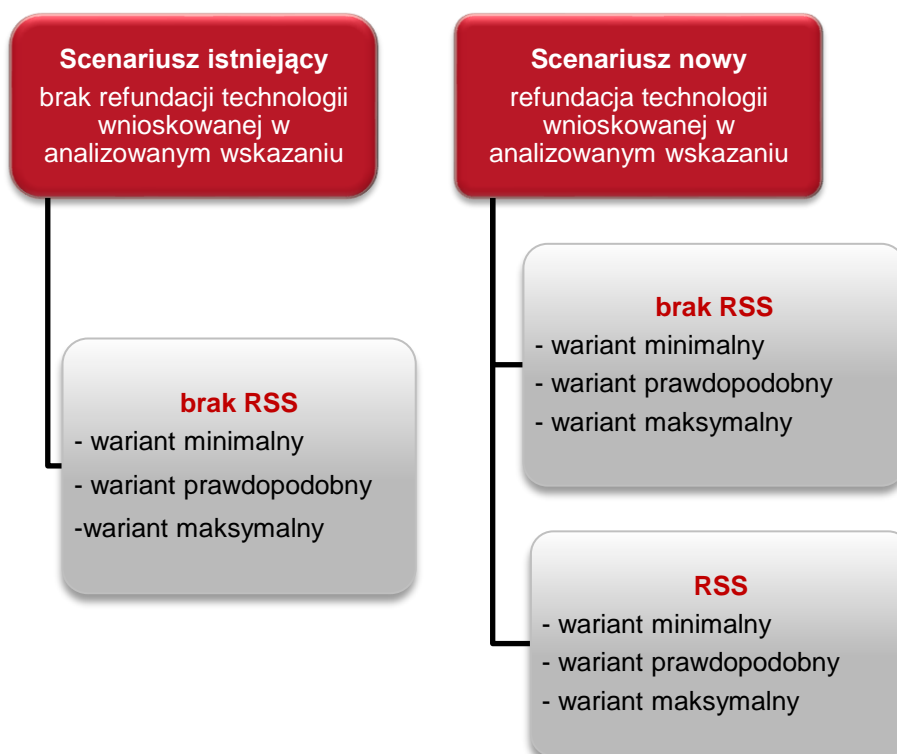
Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS).

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), wersje (z RSS, bez RSS) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.

Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

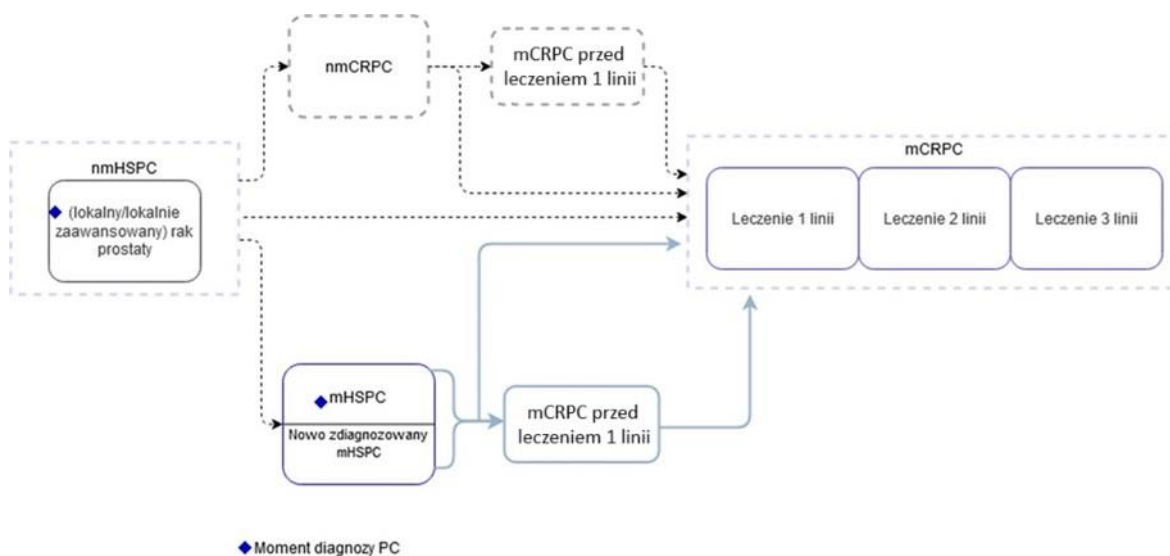
2.5.1. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Wskazanie wnioskowane obejmuje węższą populację niż zarejestrowane, określone w *ChPL Xtandi™*. Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie (populacja docelowa) obejmuje 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.

Zgodnie z poniższą grafiką uwzględniono chorych pierwotnie diagnozowanych z mHSPC (ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) oraz przechodzących ze stanu bezprzerzutowego: nmHSPC (ang. *non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) do stanu mHSPC.

Rysunek 2.
Schemat przepływu chorych na raka gruczołu krokowego



Źródło: opracowanie własne na podstawie *NCCN 2023*

nmCRPC (ang. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*) – oporny na kastrację rak prostaty bez przerzutów,

mCRPC (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*) – oporny na kastrację rak prostaty z przerzutami

Pierwszym krokiem w celu określenia liczebności populacji docelowej jest oszacowanie liczby nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce w latach 2024-2025. W poniższej

tabeli przedstawiono dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczące liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego (kod ICD-10: C61) w Polsce w latach 1999-2020.

Tabela 1.

Liczba nowych zachorowań dla rozpoznania C61 – rak gruczołu krokowego, w latach 1999-2020

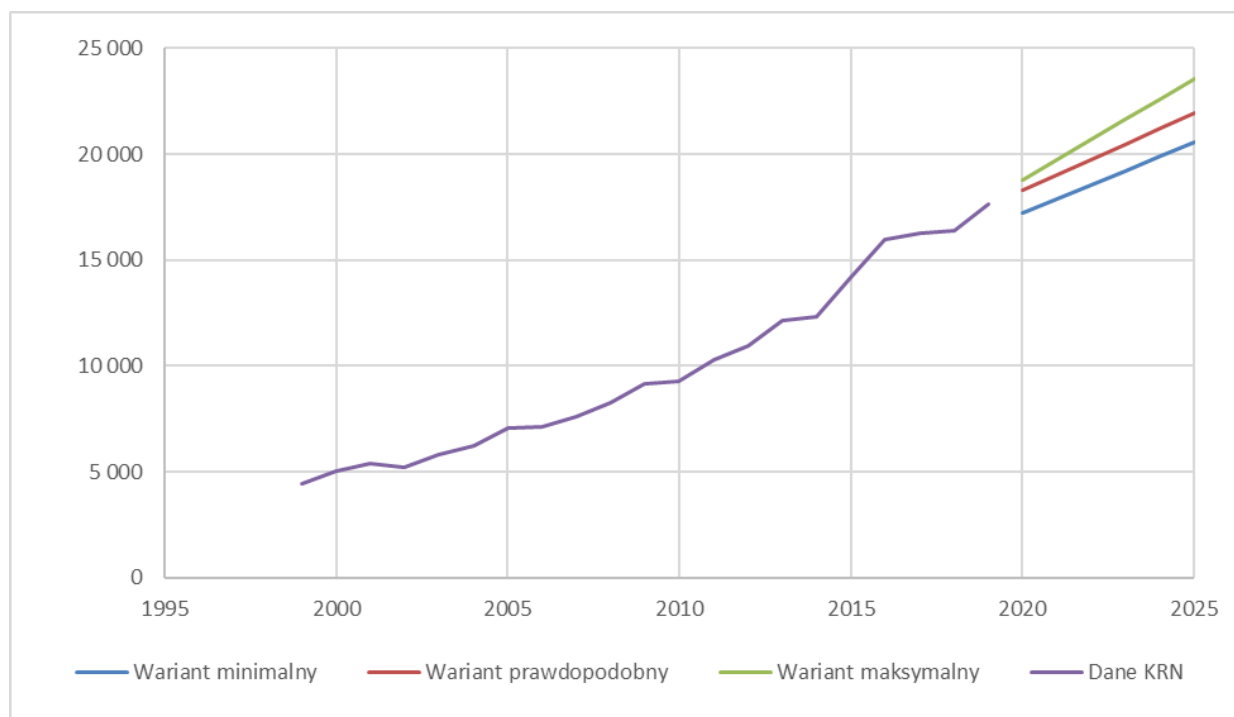
Rok	Zachorowania
1999	4 414
2000	5 049
2001	5 391
2002	5 236
2003	5 832
2004	6 257
2005	7 095
2006	7 154
2007	7 638
2008	8 269
2009	9 142
2010	9 273
2011	10 318
2012	10 948
2013	12 162
2014	12 343
2015	14 211
2016	15 961
2017	16 253
2018	16 414
2019	17 638
2020	14 244

Należy zauważyć, iż w 2020 roku liczba zdiagnozowanych przypadków była istotnie niższa niż w latach 2016-2019. Biorąc pod uwagę fakt, iż od 2002 do 2019 roku liczba zachorowań z każdym rokiem wzrastała, mniejszą liczbę zdiagnozowanych zachorowań na raka gruczołu krokowego w 2020 roku należy tłumaczyć pandemią koronawirusa SARS-CoV-2 i jej konsekwencjami, tj. zmniejszonymi możliwościami dostępu do diagnostyki dla pacjentów z powodu izolacji i kwarantanny.

W związku z powyższym w analizie podstawowej do wykonania prognozy na lata 2024-2025 wykorzystano dane historyczne bez uwzględnienia danych za 2020 rok. Poniższy rysunek przedstawia prognozę liczby chorych na lata 2020-2025 przy wykorzystaniu danych historycznych za lata 1999-2019.

Rysunek 3.

Prognoza liczby nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w latach 2020-2025

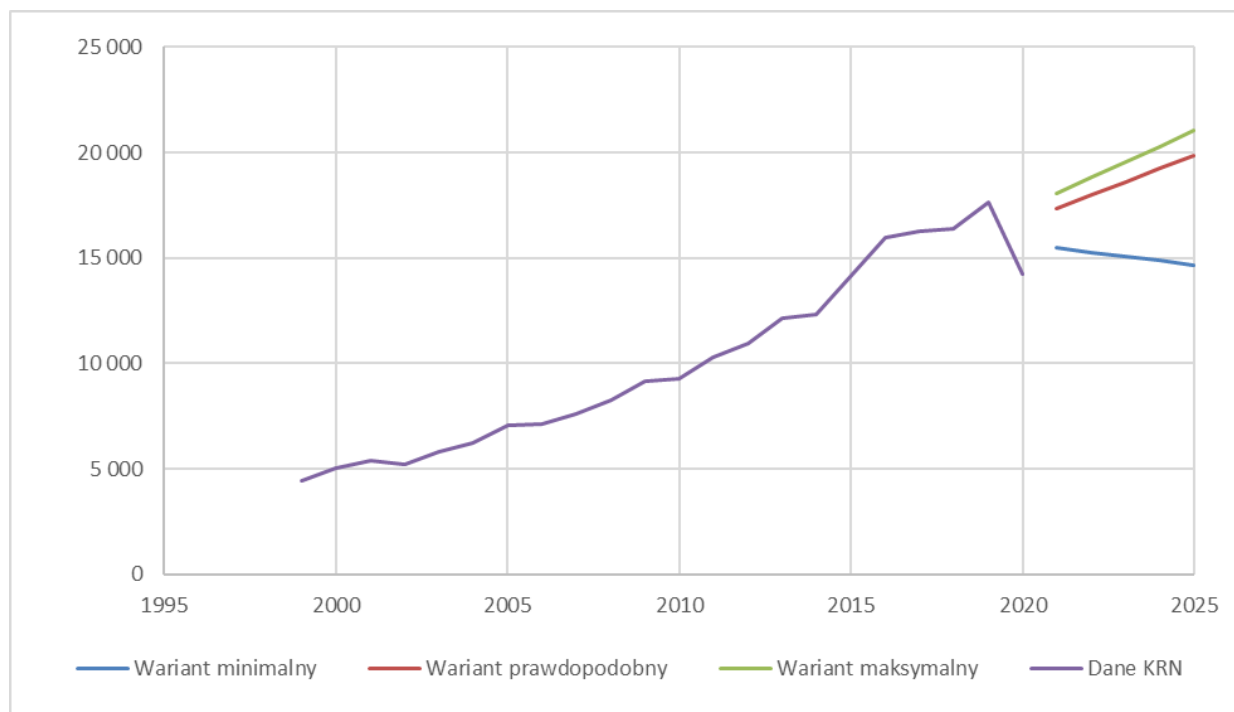


Zdecydowano się na zastosowanie trendu liniowego ze względu na bardzo wysoki poziom dopasowania danych prognozowanych do danych historycznych o czym świadczy wartość współczynnika determinacji R^2 wynosząca 0,9576. Uwzględniono 3 warianty prognozy (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) różnicowane liczbą obserwacji wykorzystanych do wykonania prognoz. W wariacie minimalnym użyto wszystkich obserwacji historycznych (dane za lata 1999-2019). W wariacie prawdopodobnym uwzględniono dane za ostatnie 5 lat (2015-2019). Natomiast w wariacie maksymalnym wykorzystano obserwacje za ostatnie 10 lat (2010-2019).

W analizie wrażliwości wykonano prognozę na lata 2024-2025 z uwzględnieniem danych za 2020 rok. Poniższy rysunek przedstawia prognozę liczby chorych na lata 2021-2025 przy wykorzystaniu danych historycznych za lata 1999-2020.

Rysunek 4.

Prognoza liczby nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w latach 2021-2025



Podobnie jak w przypadku analizy podstawowej postanowiono wykorzystać trend liniowy ze względu na bardzo wysoki poziom dopasowania danych prognozowanych do danych historycznych (wartość współczynnika determinacji R^2 wyniosła 0,9403). Niemniej jednak wartość R^2 dla trendu liniowego z analizy wrażliwości jest niższa od wartości R^2 dla trendu liniowego z analizy podstawowej, co dodatkowo uzasadnia nieuwzględnienie danych za 2020 rok w wariacie podstawowym. W analizie wrażliwości również uwzględniono 3 warianty prognozy różnicowane liczbą obserwacji wykorzystanych do wykonania prognoz. W wariacie minimalnym użyto danych za ostatnie 5 lat (2016-2020). W wariacie prawdopodobnym uwzględniono wszystkie obserwacje historyczne (dane za lata 1999-2020). Z kolei w wariacie maksymalnym wykorzystano obserwacje za ostatnie 15 lat (2006-2020).

W poniższej tabeli przedstawiono prognozowaną liczbę nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w latach 2024-2025 uwzględnioną w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Tabela 2.

Liczba zachorowań dla rozpoznania C61 – rak gruczołu krokowego, w latach 2024-2025

Wariant	Rok	
	2024	2025
Analiza podstawowa		
Wariant minimalny	19 894	20 563
Wariant prawdopodobny	21 210	21 941
Wariant maksymalny	22 635	23 591
Analiza wrażliwości		
Wariant minimalny	14 873	14 668
Wariant prawdopodobny	19 247	19 881
Wariant maksymalny	20 304	21 047

Następnie przeprowadzono algorytm oszacowania chorych pierwotnie diagnozowanych w stanie mHPSC oraz tych progresujących ze stanu nieprzerzutowego do mHSPC. Schemat obliczeń i założenia przedstawiono w tabeli poniżej na podstawie wariantu prawdopodobnego dla 1. roku horyzontu analizy.

Tabela 3.

Algorytm oszacowania chorych pierwotnie diagnozowanych w stanie mHPSC oraz progresujących ze stanu nieprzerzutowego do mHSPC

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba nowych chorych PC 2024	21 210	Prognoza w oparciu o dane KRN
Odsetek chorych z przerzutami (mPC)	13,00%	Raport Nowotwory 2016
Liczba chorych z przerzutami mPC	2 757	n/d
Odsetek chorych nieprzerzutowych	87,00%	Raport Nowotwory 2016
Liczba chorych nieprzerzutowych	18 453	n/d
Liczba chorych po progresji do mHSPC	1 718	n/d
SUMA chorych z mHSPC	4 475	n/d

W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie odsetka chorych z przerzutami z publikacji Siegel 2020 (12,00%). Ponadto przetestowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie odsetka progresji chorych nieprzerzutowych do mHSPC z publikacji Svensson 2021 (4,74%). Poniżej przedstawiono liczbę chorych na mHSPC w pierwszym i drugim roku horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet.

Tabela 4.
Liczba chorych na mHSPC

Wariant	Rok	
	2024	2025
Wariant minimalny	4 198	4 339
Wariant prawdopodobny	4 475	4 629
Wariant maksymalny	4 776	4 978

Następnie dokonano podziału populacji mHSPC na chorych z małą oraz dużą objętością choroby (odpowiednio LVD i HVD). Na podstawie publikacji *Alhanafy 2018* i *Kawahara 2020* określono, iż udział chorych z małą objętością choroby wynosi 35,87% spośród wszystkich chorych na mHSPC. Tym samym otrzymano liczebności chorych z LVD i HVD. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Liczba chorych z LVD i HVD mHSPC

Wariant	Rok	
	2024	2025
Chorzy na mHSPC z małą objętością choroby (LVD)		
Wariant minimalny	1 506	1 556
Wariant prawdopodobny	1 605	1 661
Wariant maksymalny	1 713	1 785
Chorzy na mHSPC z dużą objętością choroby (HVD)		
Wariant minimalny	2 692	2 782
Wariant prawdopodobny	2 870	2 969
Wariant maksymalny	3 063	3 192

Kolejnym krokiem było określenie odsetka chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu w populacji chorych na mHSPC z dużą objętością choroby (HVD). Na podstawie *JNCCN* określono, iż około 60% chorych na mHSPC kwalifikuje się do leczenia docetaksemem. Tym samym oszacowano, iż u 40% chorych na mHSPC z dużą objętością choroby (HVD) występują przeciwwskazania do zastosowania docetakselu. Z kolei w oparciu o publikację *Scailteux 2022* określono, iż u 23,57% chorych na raka gruczołu krokowego występują przeciwwskazania do zastosowania octanu abirateronu. W niniejszej analizie przyjęto założenie, iż odsetek chorych na mHSPC z dużą objętością choroby (HVD) z przeciwwskazaniami do zastosowania octanu abirateronu będzie taki sami jak odsetek chorych na raka gruczołu krokowego z przeciwwskazaniami do zastosowania octanu abirateronu. Ponadto

założono, że grupy chorych z przeciwwskazaniem do ABI lub DOC mogą się pokrywać, zatem ostatecznie przyjęto, iż u wszystkich chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania octanu abirateronu (23,57%) będą jednocześnie występować przeciwwskazania do zastosowania docetakselu (chory musi jednocześnie mieć przeciwwskazania do zastosowania octanu abirateronu oraz docetakselu). W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie minimalnego odsetka chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania ABI i DOC w populacji HVD oszacowanego jako iloczyn odsetka chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania ABI oraz odsetka chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania DOC. Tym samym wariant uwzględniony w analizie podstawowej należy uznać za konserwatywny, tj. odsetek chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania ABI i DOC w populacji HVD przyjęty w wariantcie podstawowym jest wartością maksymalną a tym samym wyższy od odsetka jakiego należy oczekiwać w rzeczywistości.

Liczebność populacji chorych na mHSPC z dużą objętością choroby (HVD) z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.

Liczebność populacji chorych na mHSPC z dużą objętością choroby (HVD) z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu

Wariant	Rok	
	2024	2025
Wariant minimalny	635	656
Wariant prawdopodobny	677	700
Wariant maksymalny	722	753

Ostatnim etapem określenia liczebności populacji docelowej było zsumowanie liczby chorych dla dwóch analizowanych subpopulacji. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie oszacowania liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku.

Tabela 7.

Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku

Wariant oszacowania	1 rok	2 rok		Suma
		Rozpoczynający leczenie (nowi)	Kontynuujący leczenie	
Minimalny	2 140	2 212	2 063	4 275
Prawdopodobny	2 282	2 361	2 199	4 560
Maksymalny	2 435	2 538	2 347	4 885

2.5.2. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana. Zdefiniowano ją w oparciu o ChPL wnioskowanej technologii. Zgodnie z *ChPL Xtandi™*, enzalutamid wskazany jest w:

- leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w połączeniu z leczeniem deprawacją androgenów;
- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. *castration-resistant prostate cancer*, CRPC) bez przerzutów u dorosłych mężczyzn;
- leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprawacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;
- leczeniu opornego CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.

Zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* lek Xtandi™ refundowany jest w następującym programie lekowym:

- ⊕ B.56. – Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61).

W poniższej tabeli przedstawiono liczebności chorych stosujących poszczególne substancje w ramach programu lekowego B.56 w latach 2016-2022 oraz prognozę na lata 2023-2024. Dane historyczne pochodzą ze *Sprawozdań NFZ*. Celem wykonania prognozy wykorzystano trend liniowy ze względu na bardzo wysoki poziom dopasowania danych prognozowanych do danych historycznych o czym świadczy wartość współczynnika determinacji R^2 wynosząca 0,9928 (szczegóły przedstawiono w modelu ekonomicznym stanowiącym nieodłączny element niniejszego opracowania).

Tabela 8.

Liczba chorych stosujących poszczególne substancje w ramach programu lekowego B.56 w latach 2016-2022 oraz prognoza na lata 2023-2024

Substancja	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Octan abirateronu	1 070	1 351	1 494	1 423	1 170	1 084	989	n/d	n/d
Enzalutamid	0	40	552	1257	2 336	2 977	3 719	4 169*	4 675*
Dichlorek radu-223	0	1	129	223	238	237	236	n/d	n/d
Apalutamid	0	0	0	0	0	0	117	n/d	n/d
Darolutamid	0	0	0	0	0	0	74	n/d	n/d
Łącznie	1 070	1 392	2 175	2 903	3 744	4 298	5 135	5 756	6 455

*Liczbę chorych leczonych enzalutamidem w 2023 i 2024 roku oszacowano jako iloczyn łącznej liczby chorych leczonych w programie lekowym B.56 w 2023/2024 roku oraz udziału chorych stosujących enzalutamid spośród wszystkich chorych leczonych w programie lekowym B.56 w 2022 roku

Na podstawie powyższej tabeli określono, iż liczba chorych na mCRPC *pre chemo* i *post chemo* oraz nmCRPC wysokiego ryzyka wyniosła odpowiednio ok. **5 756** chorych w 2023 roku oraz ok. **6 455** chorych w 2024 roku.

Liczebność chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami w 2023 oraz 2024 roku oszacowano zgodnie z algorytmem przedstawionym w rozdziale 2.5.1. Liczebność ta wyniosła odpowiednio ok. **4 321** chorych w 2023 roku oraz ok. **4 475** chorych w 2024 roku.

Podsumowanie

Uwzględniając liczebność populacji chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami, chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów, chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (*pre chemo* i *post chemo*) oszacowano, że liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana w Polsce, wynosi w 2023 oraz 2024 roku odpowiednio ok. **10 077** chorych i ok. **10 930** chorych.

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* lek Xtandi™ refundowany jest w następującym programie lekowym:

- ⊕ B.56. – Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61).

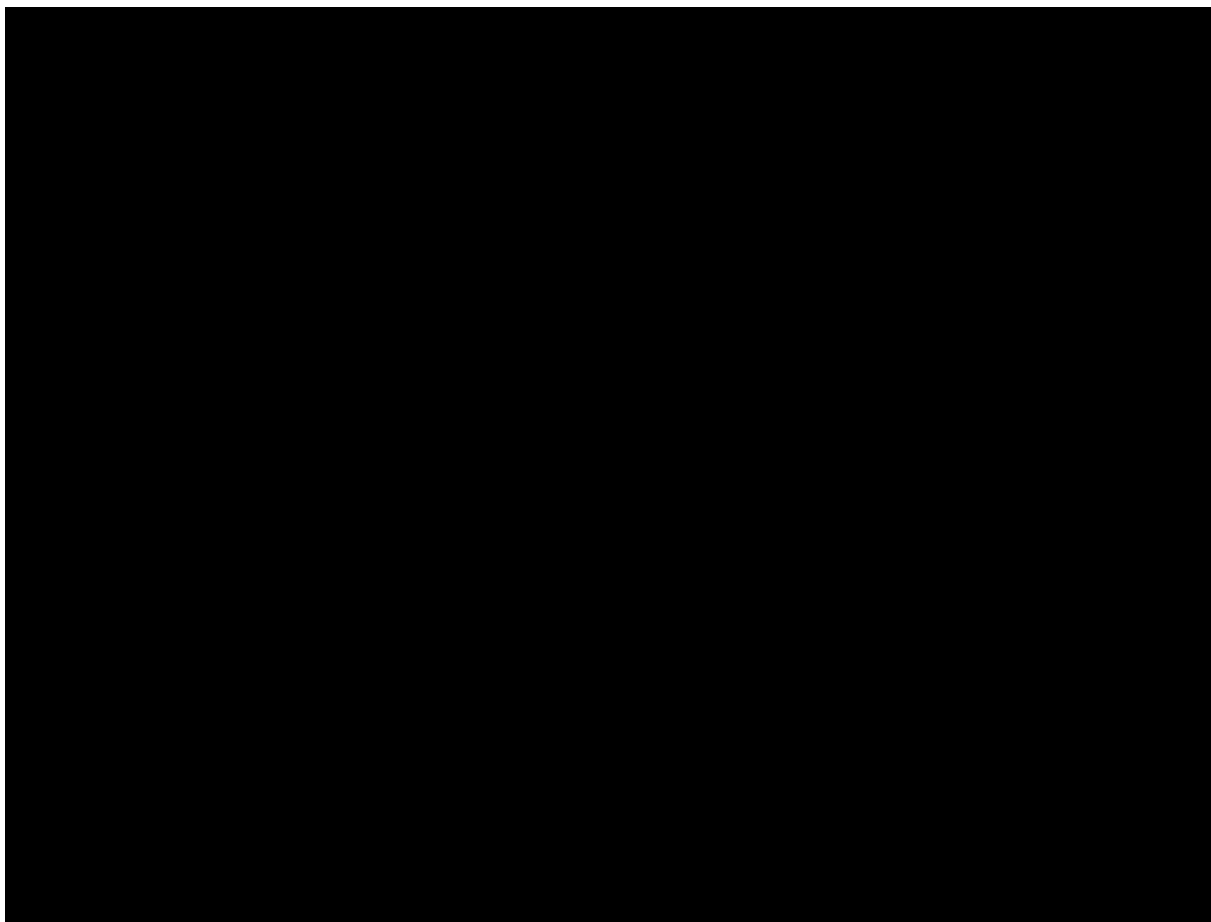
Biorąc pod uwagę dane przedstawione w rozdziale 2.5.2., obecnie, tj. w 2023 roku enzalutamidem leczonych jest ok. **4 169** chorych. Natomiast w 2024 roku należy spodziewać się, iż enzalutamid stosowany będzie przez ok. **4 675** chorych (dotyczy wskazań, w których lek Xtandi™ jest obecnie refundowany).

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie prognozowanych udziałów, jakie lek Xtandi™ osiągnie w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej (rozdział 2.5.1.).

2.5.4.1. Udziały w rynku

Scenariusz istniejący



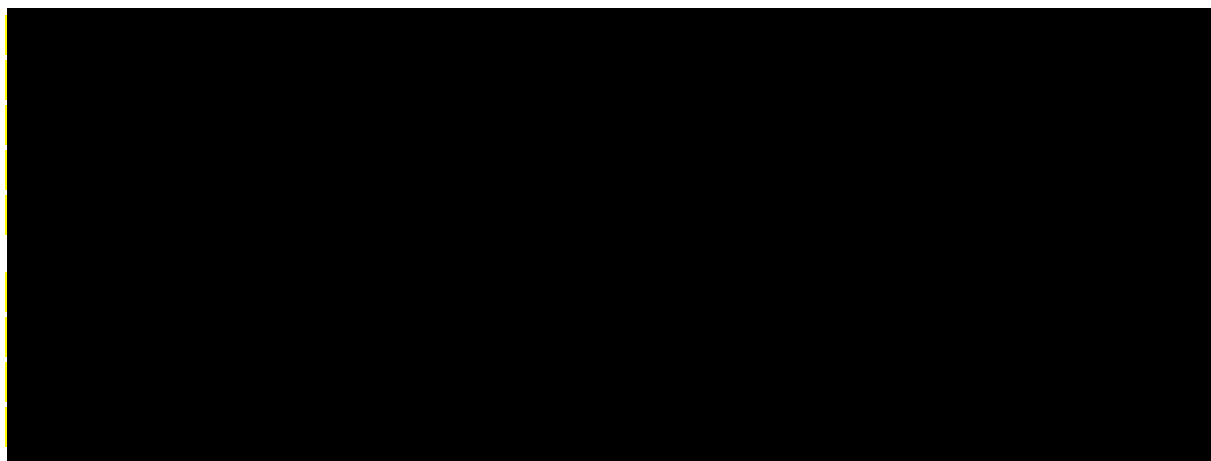
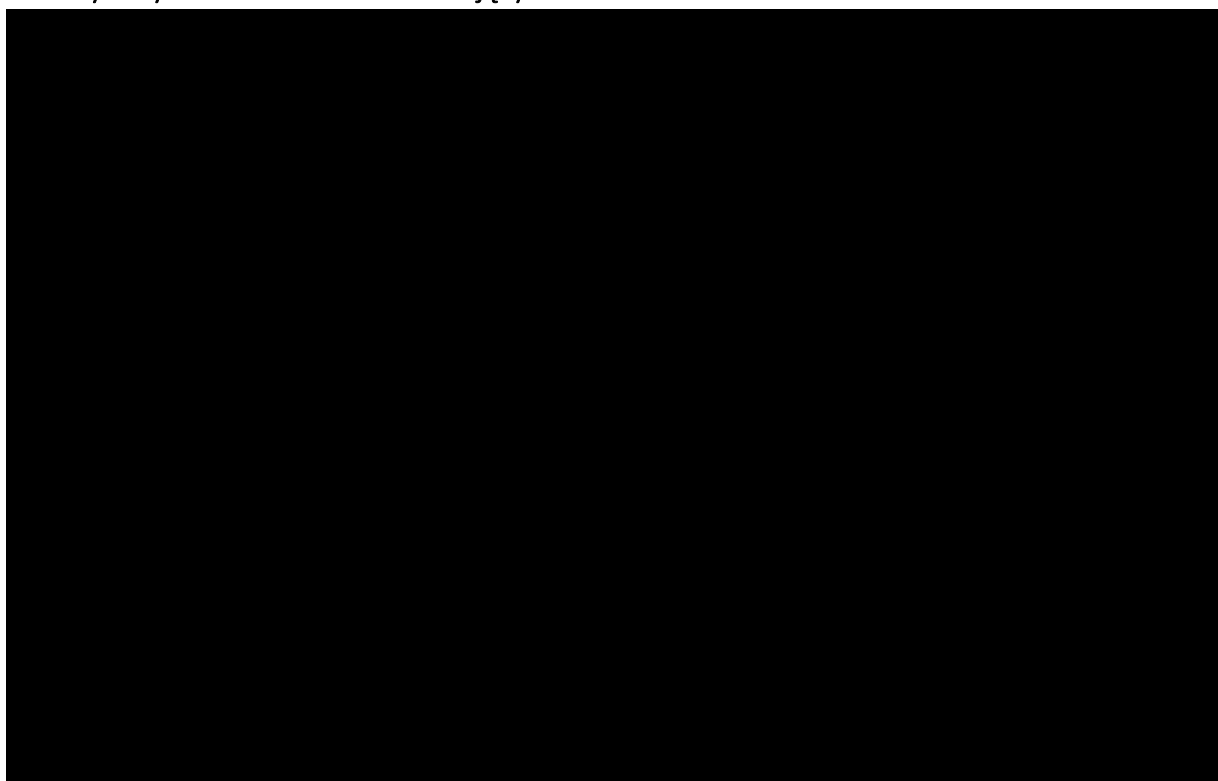
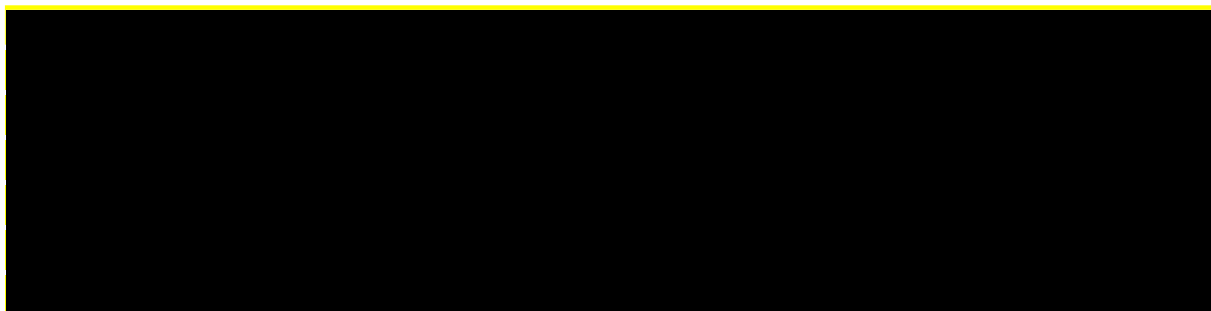
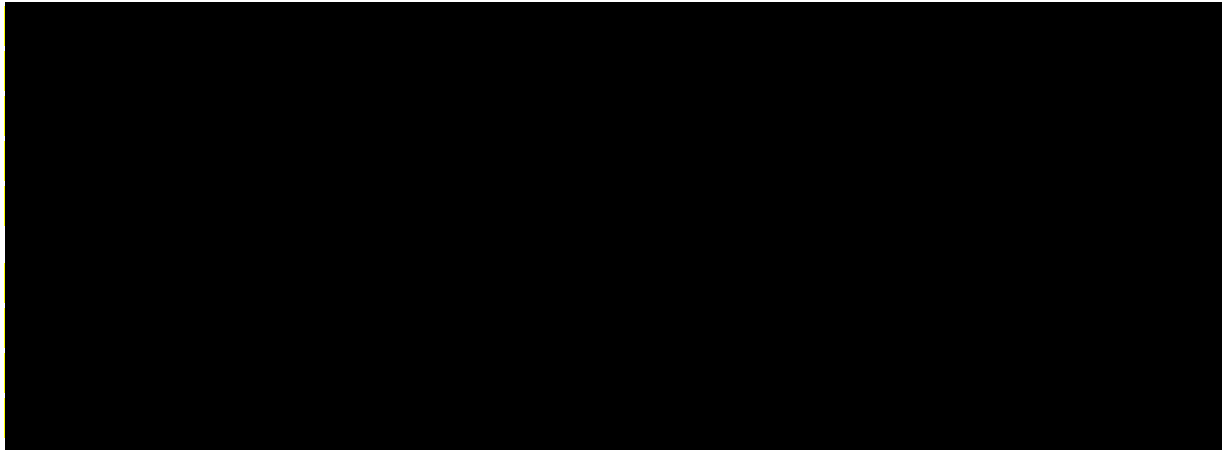


Tabela 9.
Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym



Scenariusz nowy

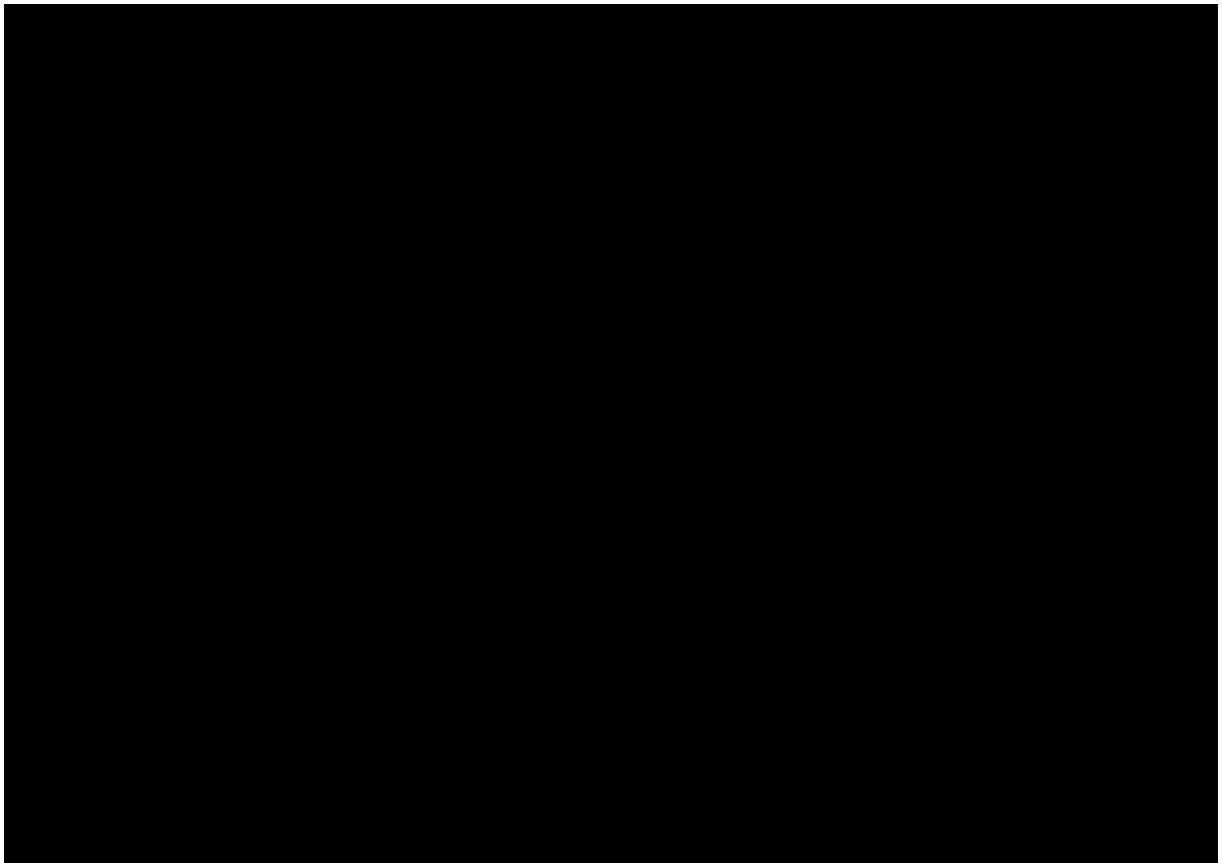




Udziały rynkowe technologii wnioskowanej i komparatorów uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości w scenariuszu nowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.

Udziały w rynku w scenariuszu nowym

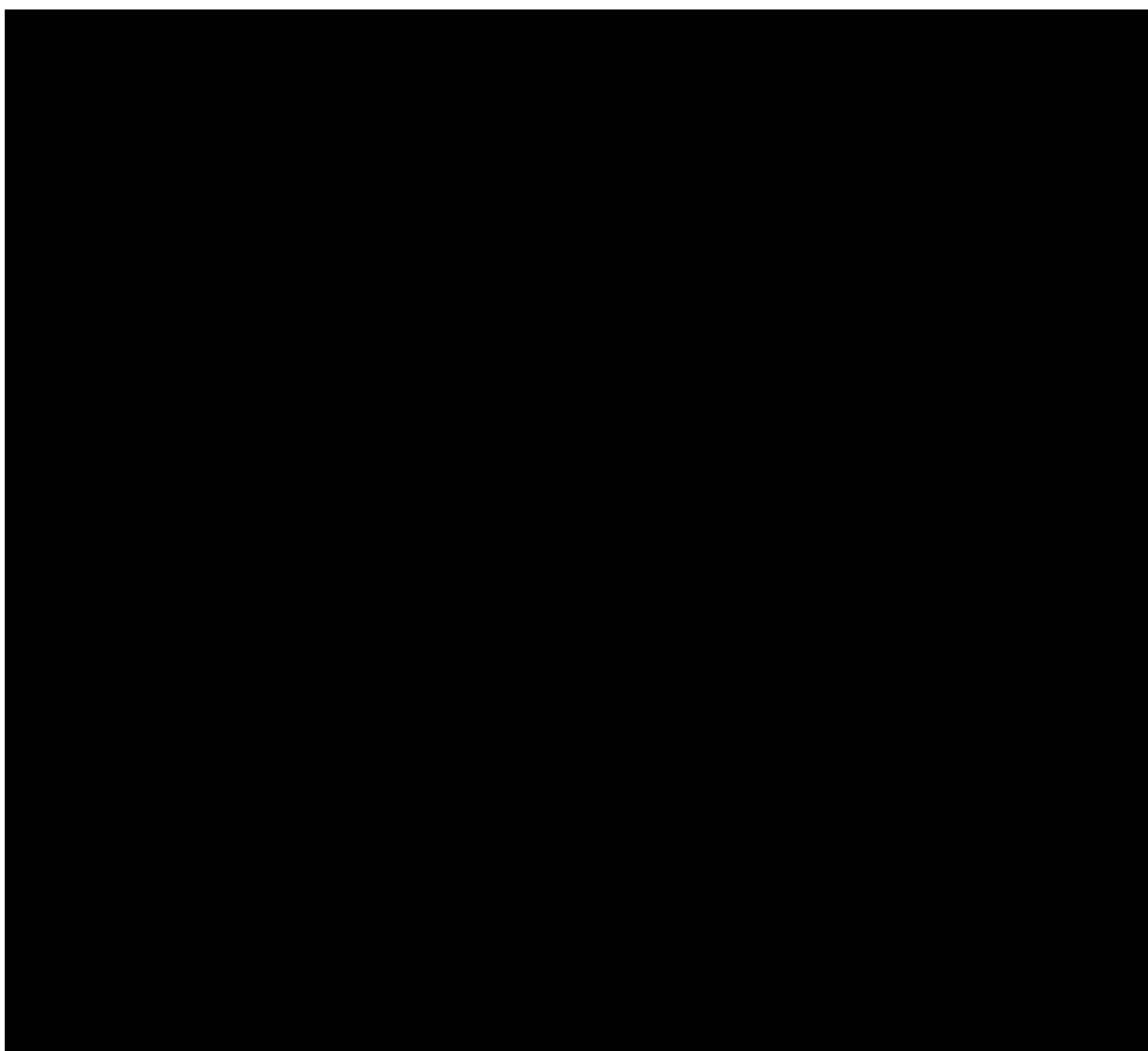


2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.1.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Tabela 11.

Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana



Wielkość dostaw enzalutamidu (Xtandi™), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.3.).

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji enzalutamidu, substancja ta będzie stosowana w populacji dotychczas korzystającej z leku Xtandi™. Liczebność tej populacji przedstawiono w rozdziale 2.5.3.

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 2.5.1. – 2.5.5.).

Tabela 12.

Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	1. rok: 10 077 2. rok: 10 930	art. 1 ust. 1pkt 1 lit. a
Populacja docelowa, wskazana we wniosku	1. rok refundacji: wariant prawdopodobny: 2 282 (min: 2 140, max: 2 435) 2. rok refundacji: wariant prawdopodobny: 4 560 (min: 4 275, max: 4 885)	art. 1 ust. 1pkt 1 lit. b
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	1. rok: 4 169 2. rok: 4 675	art. 1 ust. 1pkt 1 lit. c
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją		art. 1 ust. 1pkt 2
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	1. rok: 4 169 2. rok: 4 675	art. 1 ust. 1pkt 4

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej*. Wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące zdefiniowano jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ 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.


Ponieważ poszczególne kategorie kosztowe zostały scharakteryzowane i skalkulowane w ramach *Analizy ekonomicznej* w analizie wpływu na system ochrony zdrowia zaprezentowano jedynie koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz modelowanie i podsumowanie kosztów.

2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej

Do obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leku.

2.6.1.1. Dawkowanie

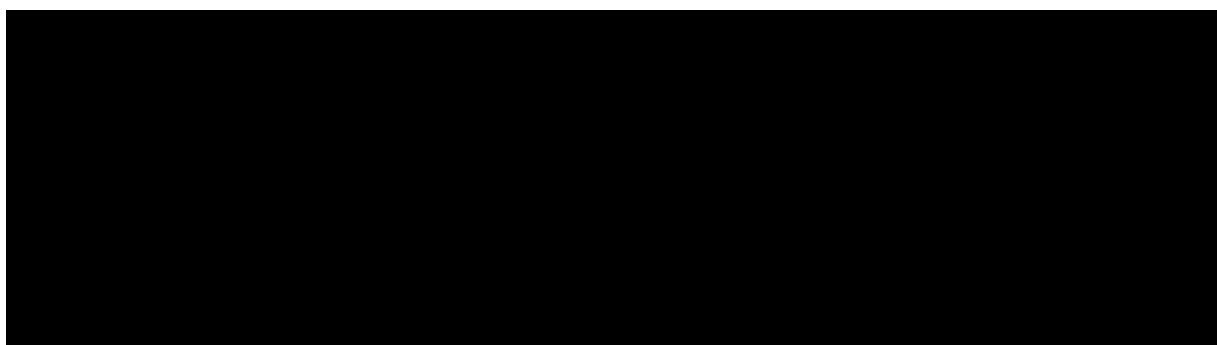
Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xtandi™* określono, że w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn enzalutamid podawany jest w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej 160 mg (cztery tabletki powlekane po 40 mg). Powyższe dawkowanie przyjęto w analizie podstawowej. W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki wpływa przyjęcie dawkowania enzalutamidu w

stadium mHSPC na podstawie danych z badania *ARCHES* [Armstrong 2022, Azad 2021, Iguchi 2021, Stenzl 2020, Armstrong 2019], tj. ² mg.

2.6.1.2. Ceny poszczególnych prezentacji

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. 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.



Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 13.).

Tabela 13.
Ceny leków uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

Prezentacje	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
Xtandi™ - bez RSS	12 312,00	13 296,96	13 961,81

Z kolei w poniższej tabeli przedstawiono wycenę wnioskowanej technologii zgodną z dużą nowelizacją ustawy refundacyjnej (*DNUR*). Wycena ta została uwzględniona w ramach jednego z wariantów analizy wrażliwości.

² 

Tabela 14.
Ceny leków uwzględnione w analizie wrażliwości (PLN)

Prezentacje	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
Xtandi™ - bez RSS	12 312,00	13 296,96	14 094,78

2.6.2. Koszt przepisania i podania wnioskowanej technologii medycznej

Produkt Xtandi™ (enzalutamid) występuje w postaci tabletek powlekanych. W związku z tym nie zachodzi potrzeba przyjmowania chorego w ambulatorium w celu podania leku. W ramieniu interwencji został zatem przyjęty zerowy koszt podania.

2.6.3. Modelowanie kosztów

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* modelowania z uwzględnieniem 2 letniego horyzontu analizy wpływu na budżet. W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. W ramieniu wnioskowanej technologii medycznej oraz w ramieniu uwzględnionych komparatorów przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w kolejnych miesiącach. W ten sposób 1/12 rocznej populacji docelowej chorych rozpocznie leczenie w pierwszym miesiącu horyzontu czasowego, 1/12 po upływie miesiąca itd. Choremu, który rozpocznie terapię w pierwszym miesiącu horyzontu czasowego, pierwszego roku refundacji, przypisany zostanie koszt odpowiadający 2. latom leczenia w modelu ekonomicznym (niezdyskontowany), przy czym w pierwszym roku analizy wpływu na budżet przypisany zostanie koszt pierwszych 12 miesięcy, w drugim roku koszt terapii od 13 do 24 miesiąca. Z kolei choremu, który rozpocznie leczenie np. w 6 miesiącu roku horyzontu czasowego, w pierwszym roku analizy wpływu na budżet zostanie przyporządkowany koszt pierwszych 7 miesięcy leczenia, w drugim roku analizy wpływu na budżet koszt od 8 do 19 miesiąca leczenia itd.

W tabelach poniżej na przykładzie terapii enzalutamidem przedstawiono sposób naliczania kosztów, który następnie krótko omówiono. Pierwsza tabela przedstawia koszty rocznej terapii chorego wnioskowaną technologią w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia (odpowiedni miesiąc roku), kolejna przedstawia średnie koszty roczne dla wnioskowanej technologii.

Tabela 15.

Koszty ponoszone w terapii enzalutamidem w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia w ciągu roku (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka

miesiąc roku	udział	koszt w 1 roku terapii	koszt w 2 roku terapii
0	8,33%	177 212,49	147 410,57
1	8,33%	163 635,10	149 863,61
2	8,33%	149 819,35	152 361,96
3	8,33%	135 764,60	154 902,61
4	8,33%	121 471,90	157 481,03
5	8,33%	106 944,49	160 090,55
6	8,33%	92 188,65	162 721,44
7	8,33%	77 217,58	165 357,10
8	8,33%	62 050,25	167 975,21
9	8,33%	46 707,58	170 551,58
10	8,33%	31 220,26	173 052,45
11	8,33%	15 633,20	175 430,03

W pierwszej kolumnie powyższej tabeli przedstawiono okres w ciągu roku, w którym chory przystępuje do leczenia, w drugiej kolumnie znajdują się udziały chorych odzwierciedlające równomierną zachorowalność (i rozpoczęcie terapii przez chorych) w ciągu roku. Kolejne kolumny reprezentują koszt jaki ponosi chory w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. W przypadku, gdy chory przystąpi do leczenia w drugim roku horyzontu czasowego analizy BIA na jego całkowity koszt leczenia składają się jedynie koszty 1 roku terapii.

2.6.4. Podsumowanie kosztów

Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego dla obu wersji: z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS, w ujęciu 2-letnim, tj. horyzoncie analizy zaprezentowano w tabelach poniżej.

Tabela 16.

Średnie koszty terapii ENZ+ADT w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) z uwzględnieniem RSS

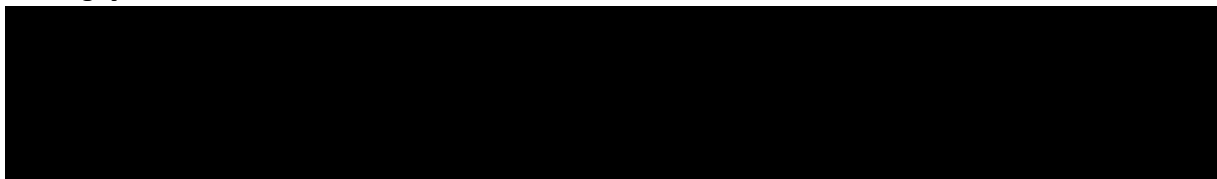


Tabela 17.

Średnie koszty terapii ENZ+ADT w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) bez uwzględnienia RSS

	1 rok	2 rok
w 1. roku	98 322,12	161 433,18
w 2. roku	-	98 322,12

Tabela 18.

Średnie koszty leku ENZ+ADT w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) z uwzględnieniem RSS

--	--	--

Tabela 19.

Średnie koszty leku ENZ+ADT w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) bez uwzględnienia RSS

	1 rok	2 rok
w 1. roku	94 607,49	151 722,01
w 2. roku	-	94 607,49

Tabela 20.

Średnie koszty terapii w ramieniu komparatorów w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) – scenariusz istniejący

	1 rok	2 rok
w 1. roku	23 496,33	42 695,68
w 2. roku	-	23 496,33

Tabela 21.

Średnie koszty terapii w ramieniu komparatorów w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) – scenariusz nowy

	1 rok	2 rok
w 1. roku	26 045,91	44 762,73
w 2. roku	-	26 045,91

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

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 analizy wpływu na budżet					
Horyzont czasowy analizy	2 lata	n/d		n/d	Rozdział 2.2.
Liczebność populacji docelowej	Rozdział 2.5.1.	Rozdział 2.5.1.		Rozdział 2.5.1.	Rozdział 2.5.1.
Liczebność wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	Rozdział 2.5.2.	Rozdział 2.5.2.		Rozdział 2.5.2.	Rozdział 2.5.2.
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych	Rozdział 2.5.4.1.	Rozdział 2.5.4.1.		Rozdział 2.5.4.1.	Rozdział 2.5.4.1.
Liczebność chorych leczonych technologią wnioskowaną	Rozdział 2.5.4.2.	Rozdział 2.5.4.2.		Rozdział 2.5.4.2.	Rozdział 2.5.4.2.
Dawkowanie	Rozdział 2.6.1.1.	Rozdział 2.6.1.1.		Rozdział 2.6.1.1.	Rozdział 2.6.1.1.
Uwzględnienie danych epidemiologicznych z KRN za 2020 rok w oszacowaniach liczebności populacji docelowej	Nie	alter	Tak	W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono dane epidemiologiczne z KRN za 2020 rok w oszacowaniach liczebności populacji docelowej	KRN
Odsetek chorych z przerzutami (mPC)	13%	min	12%	W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie minimalnego odsetka chorych z przerzutami (mPC)	Raport Nowotwory 2016, Siegel 2020

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
Odsetek chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania ABI i DOC w populacji HVD	23,57%	min	9,43%	W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie minimalnego odsetka chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania ABI i DOC w populacji HVD oszacowanego jako iloczyn odsetka chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania ABI oraz odsetka chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania DOC	<i>Scailteux 2022, JNCCN</i>
Parametry kosztowe					
Cena zbytu netto Xtandi™ (PLN) - wariant bez RSS	12 312,00	n/d	n/d	n/d	<i>Wykaz leków refundowanych</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Ceny leków zgodne z	<i>Ustawą o refundacji przed nowelizacją</i>	alter	DNUR	W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie wyceny dla poszczególnych leków zgodnej z dużą nowelizacją ustawy refundacyjnej (DNUR).	<i>Ustawa o refundacji, DNUR</i>

<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 NICE TA712, 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 NICE TA712 przedstawiono w załączonym dokumencie elektronicznym stanowiącym nieodłączony element niniejszej analizy.</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
Koszty	Wszystkie kategorie kosztowe i wyceny są zgodne z <i>Analizą ekonomiczną</i>	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego, które są tożsame z wydatkami w perspektywie wspólnej. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

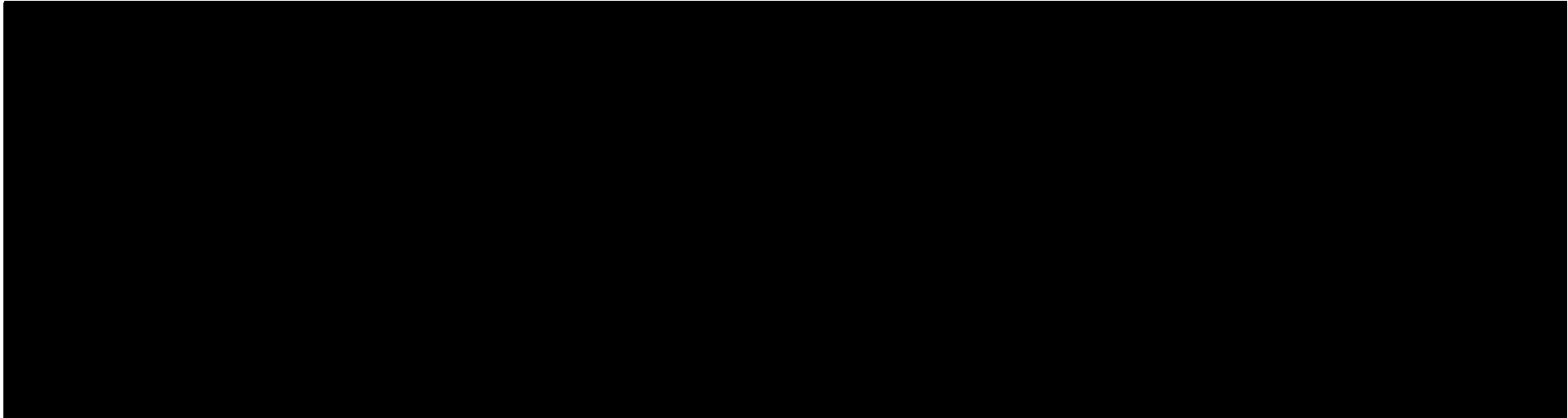
Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę wydatki w scenariuszu istniejącym. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie prawdopodobnym ok. 152,89 mln PLN.

Obecnie enzalutamid nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

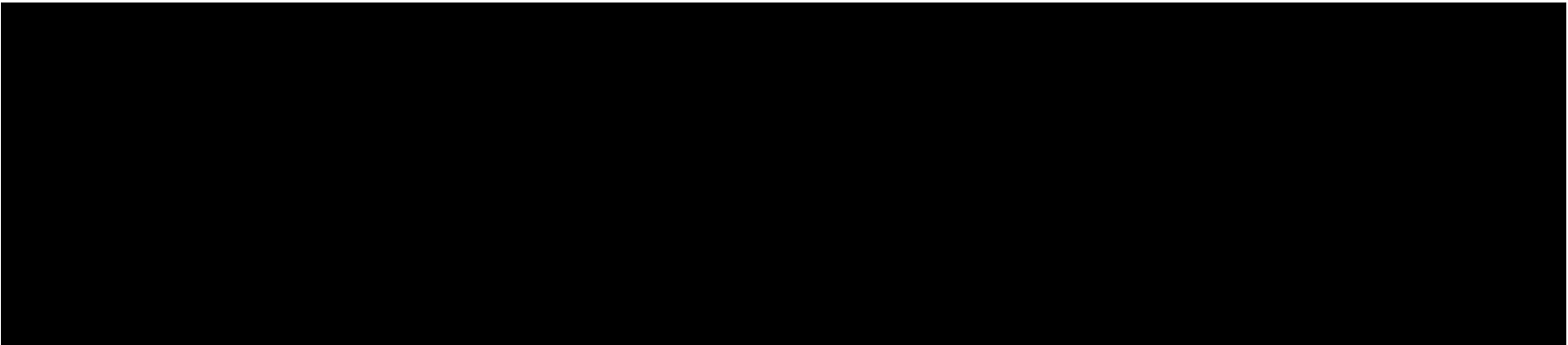
Tabela 23.

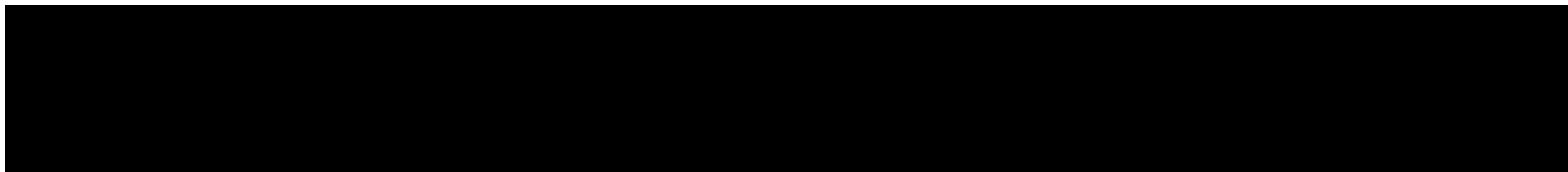


* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Tabela 24.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w wersji bez RSS



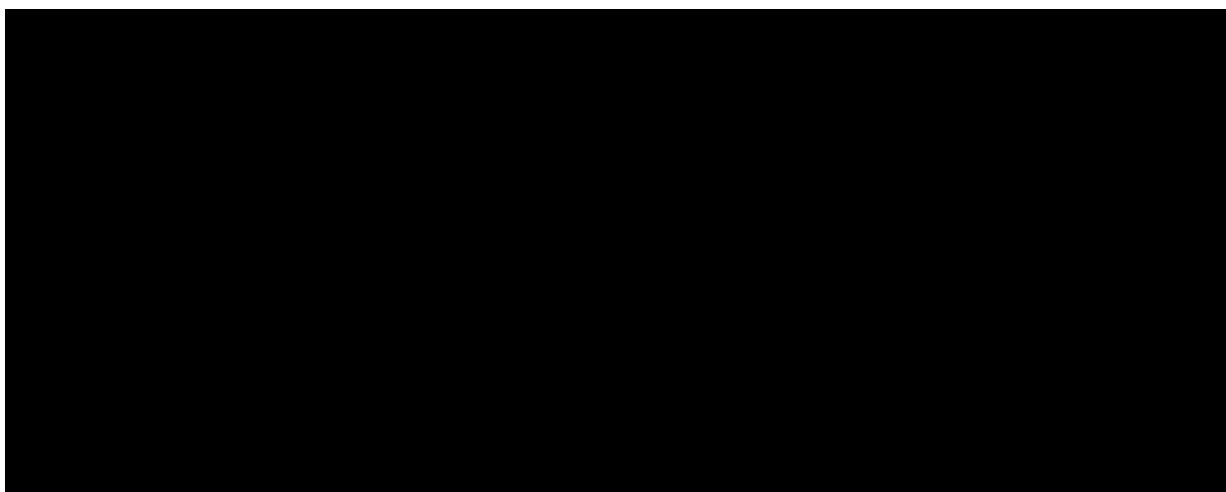


* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Wyniki analizy w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami w perspektywie płatnika publicznego. Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższych wykresach.

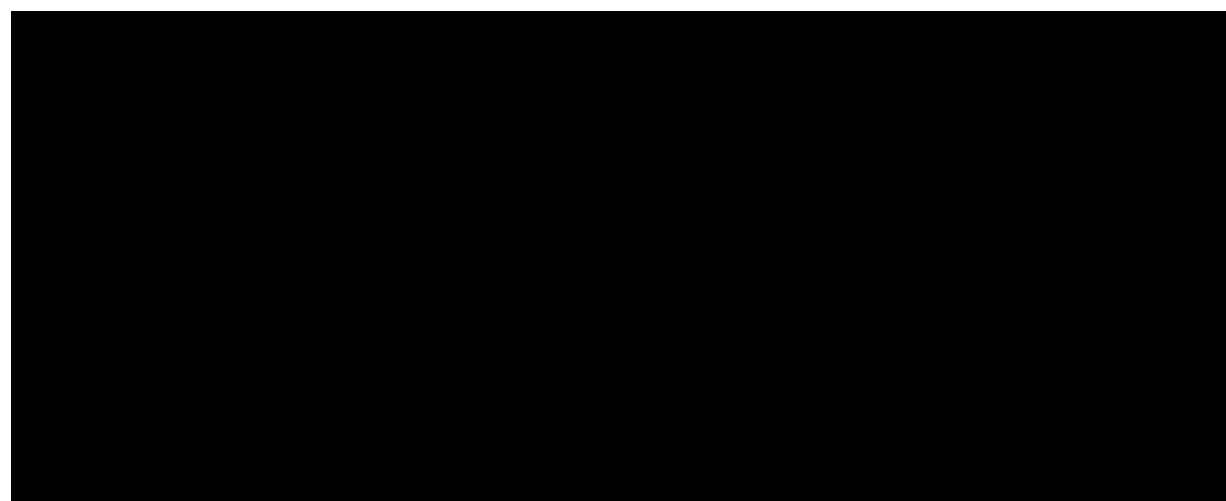
Rysunek 5.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji z RSS (PLN)



Rysunek 6.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji bez RSS (PLN)



3. Analiza wrażliwości

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

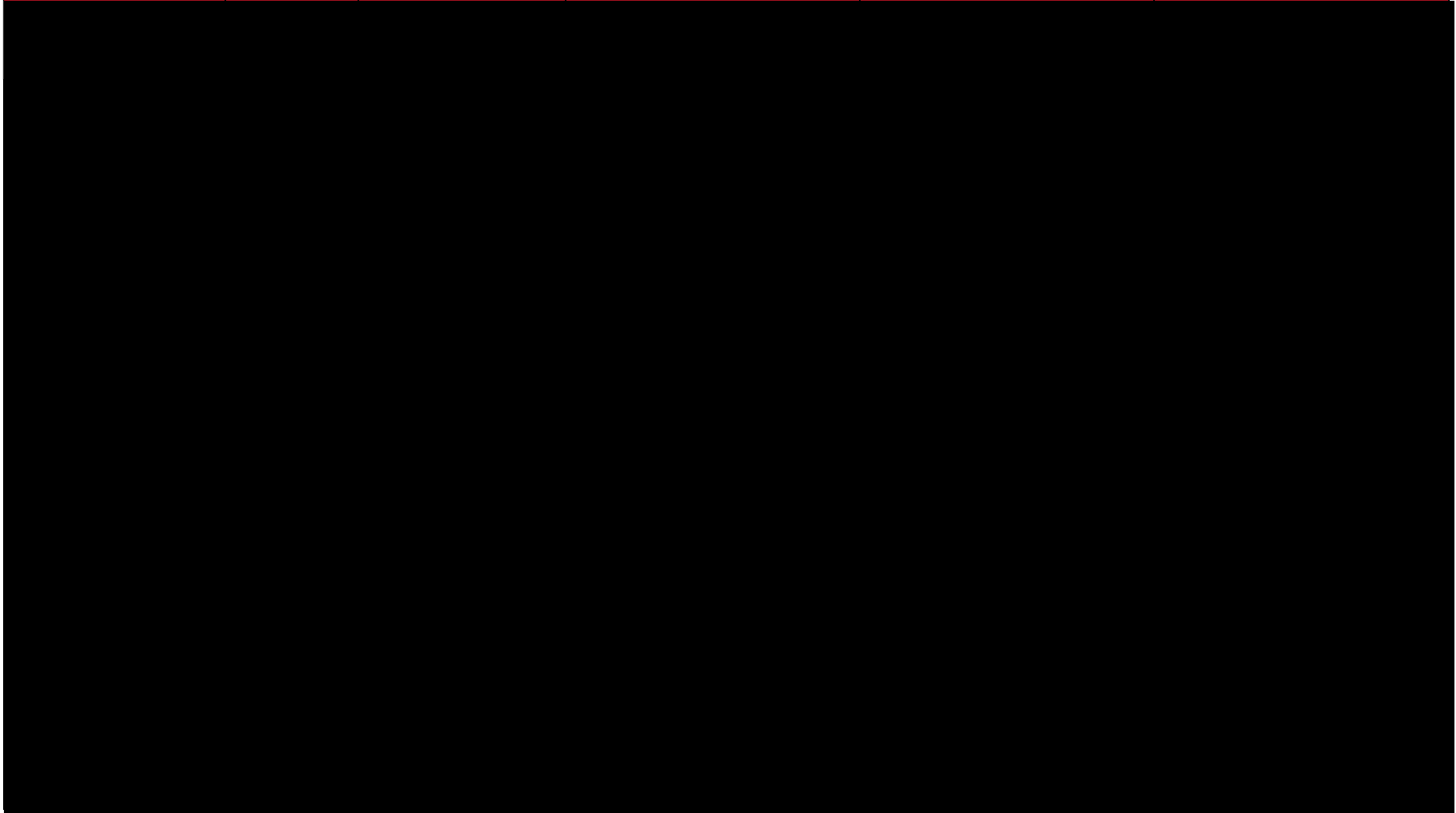
Testowane parametry i ich zakres przedstawiono w Rozdziale 2.7.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach.



Tabela 25.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego oraz wersji z RSS



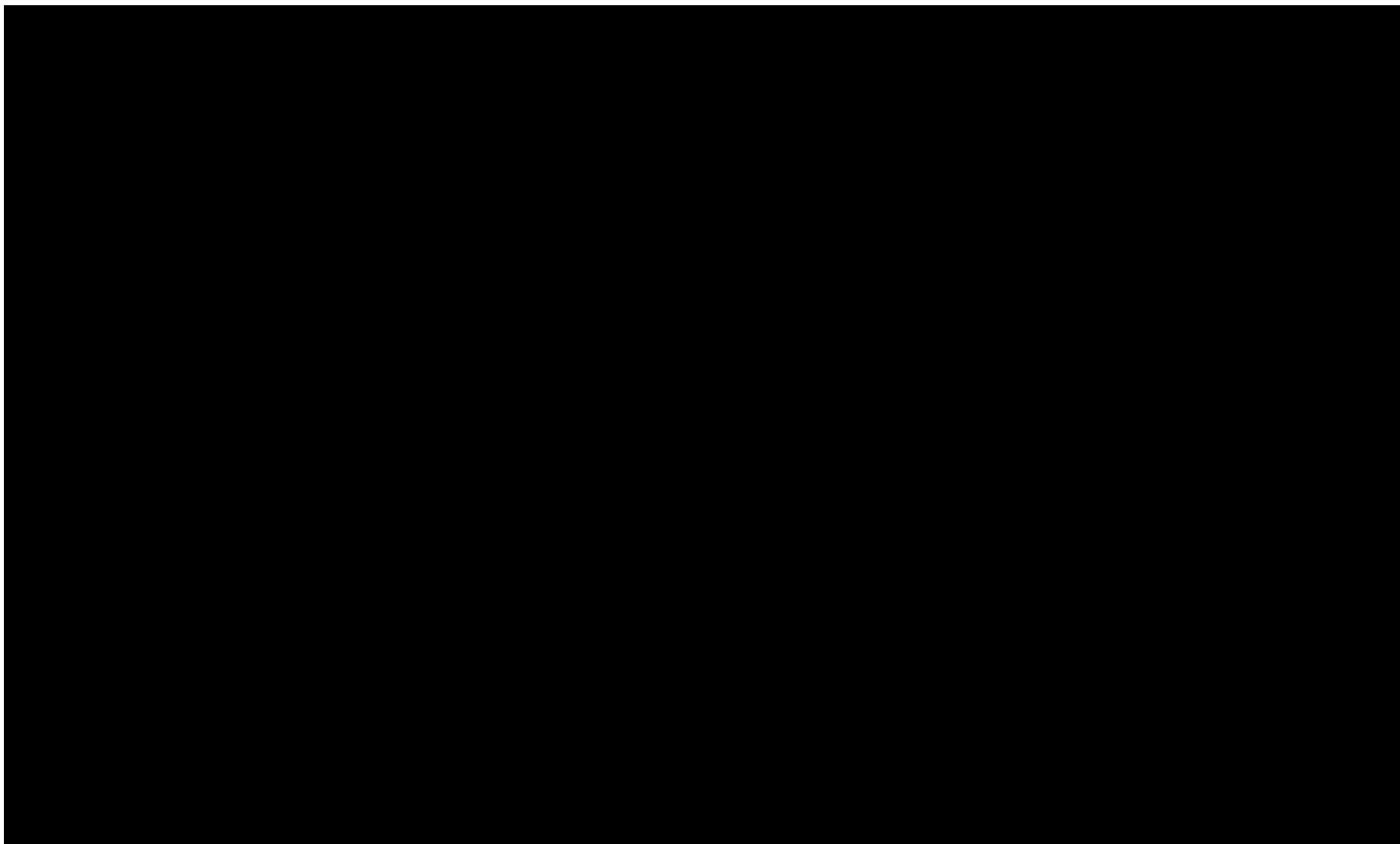
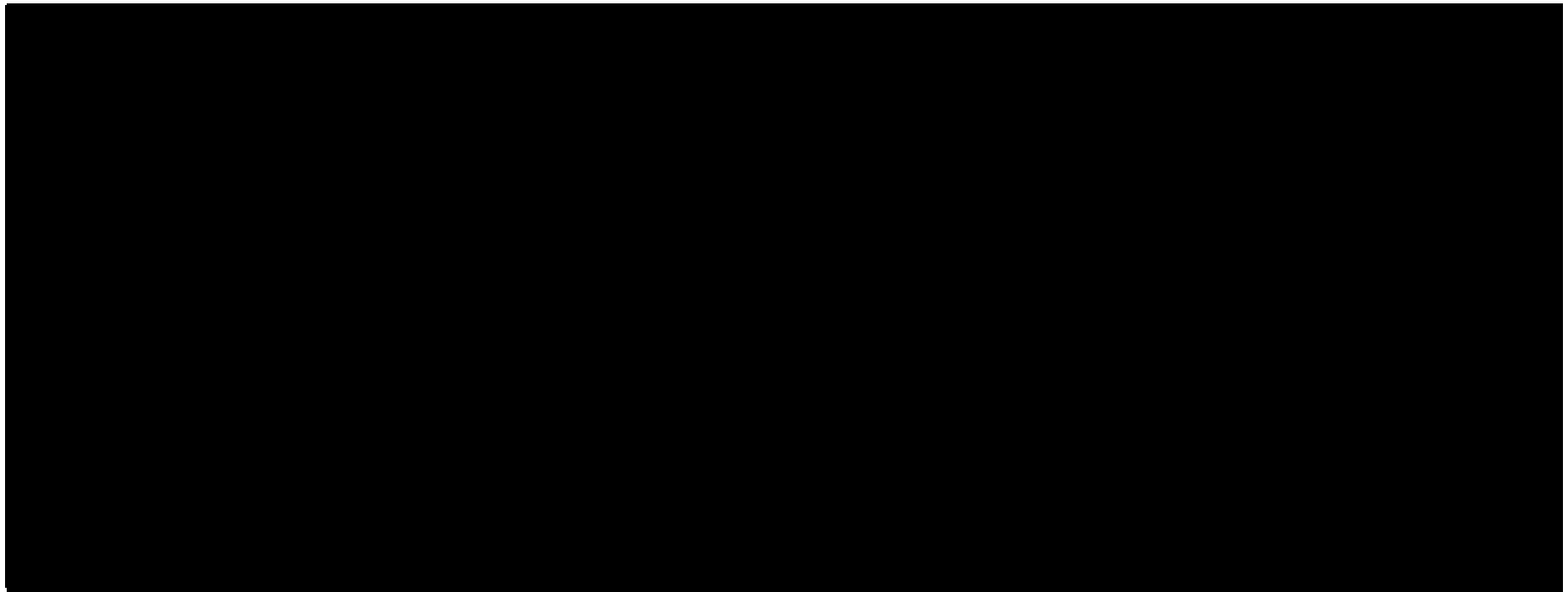
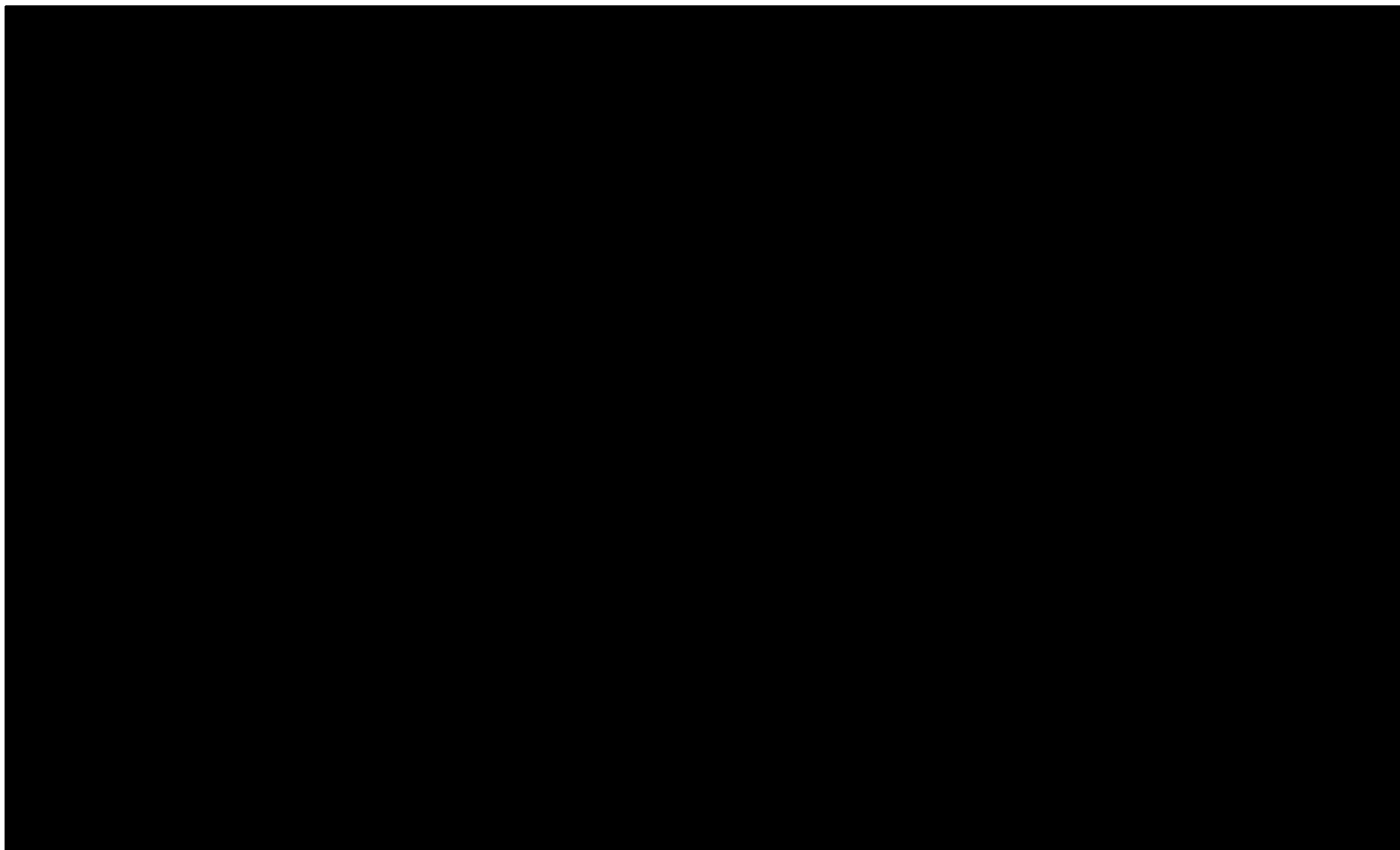


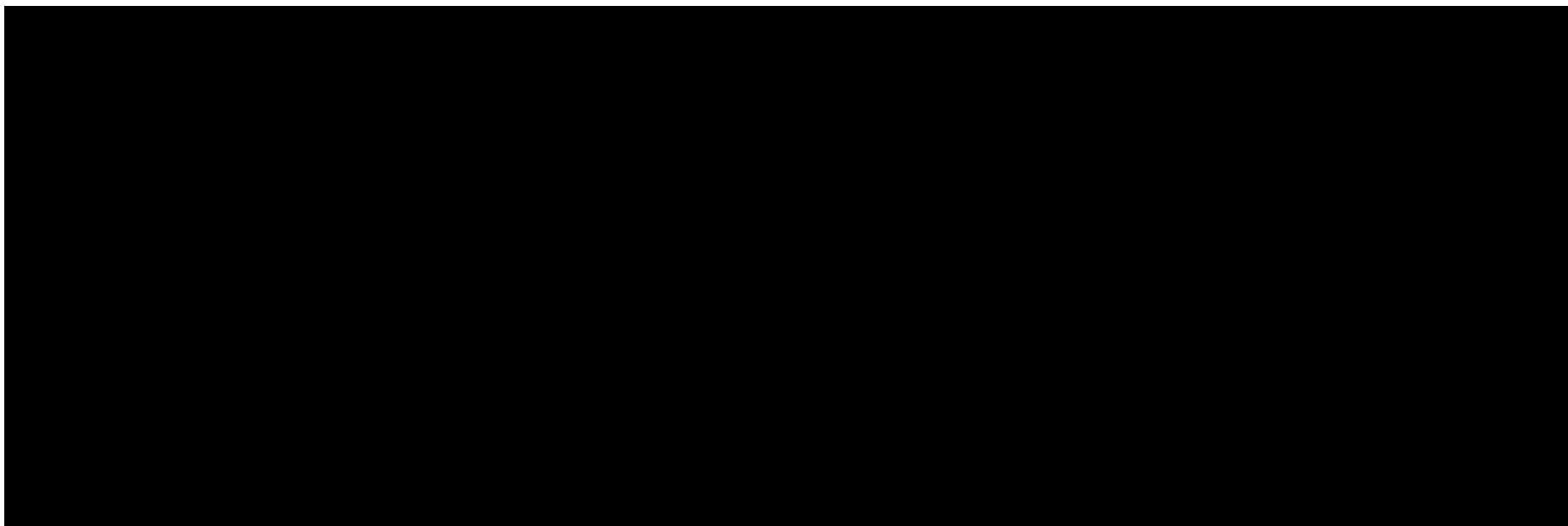


Tabela 26.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego oraz wersji bez RSS







4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, w ramach programu lekowego, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem oraz istnieje duża niezaspokojona potrzeba społeczna na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy obecnych opcji terapeutycznych nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. [REDACTED]

Progresywny charakter analizowanej jednostki chorobowej prowadzi do niepełnosprawności chorych. W efekcie społeczeństwo obciążone jest istotnymi kosztami utraty produktywności. Koszty te są, tym wyższe im mniej skutecznie prowadzona jest terapia tych chorych. Refundacja enzalutamidu pomoże ograniczyć te koszty i będzie stanowiła odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę społeczną.

Długotrwałe leczenie wynikające z wcześniejszej identyfikacji choroby (np. za dużo testów PSA) prowadzi także do ekonomicznego obciążenia chorobą [Smith 2019]. Koszty pośrednie związane ze zmniejszoną produktywnością i straconym czasem pracy (zarówno chorych jak ich opiekunów) to kolejne istotne elementy związane z obciążeniem ekonomicznym [Skiba 2015]. Koszty dostępu do opieki medycznej mogą stanowić obciążenie dla chorego i wpływać na jego jakość życia oraz codzienne funkcjonowanie. Zjawisko to powszechnie określane jest jako toksyczność finansowa, obszar coraz częściej rozpoznawany w onkologii, ale słabo zbadany w raku prostaty [Imber 2020].

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Xtandi™ w ramach programu lekowego, dotyczy wyłącznie chorych spełniających kryteria kwalifikacji, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącą stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

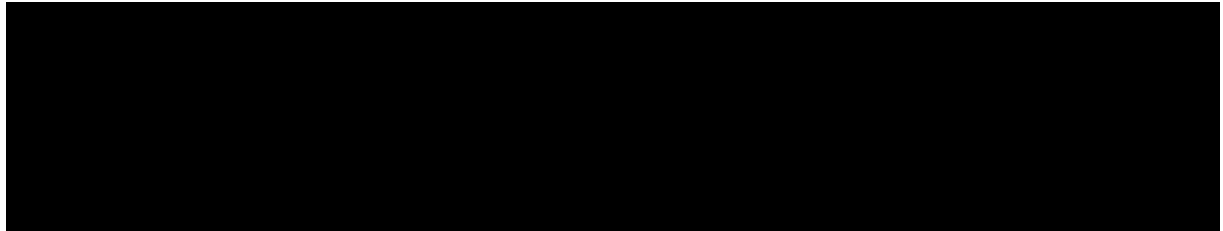
Tabela 27.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla szerokiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi;	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

6. Ograniczenia

Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Krajowego Rejestru Nowotworów*, literatury oraz danych dotyczących liczby chorych obecnie leczonych w ramach programu lekowego leczenia chorych na raka gruczołu krokowego, dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztów leków, kosztów kolejnych linii leczenia, kosztów leczenia wspomagającego, kosztów monitorowania i oceny skuteczności leczenia (w tym koszt podania leków), kosztów opieki paliatywnej i terminalnej, kosztów leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym i kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.



W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, począwszy od lipca 2024 roku.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Xtandi™.

W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie, a kwalifikacja do leczenia odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w miesięcznych interwałach. W ten sposób około 1/12 rocznej populacji docelowej rozpocznie leczenie w lipcu, 1/12 populacji po upływie miesiąca itd.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Xtandi™ (enzalutamid) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności lek stosowany w programie lekowym.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym. Stanowią ją 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.

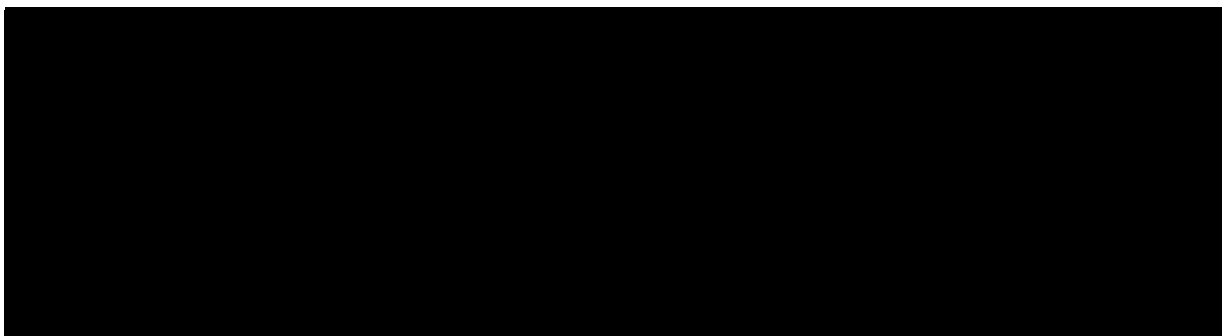
Wpływ na system ochrony zdrowia określono w odniesieniu do następujących obszarów:

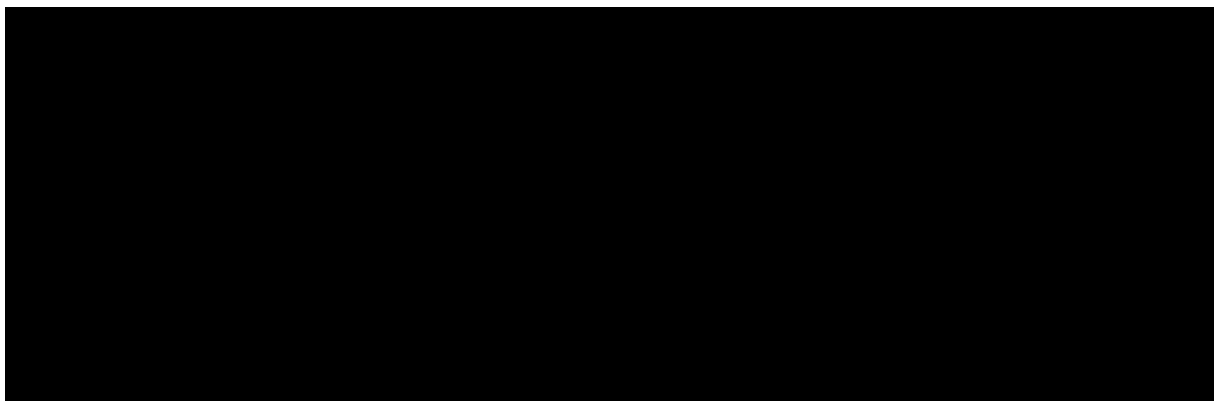
- ⊕ populacyjnych (oszacowanie potencjału rynkowego leku oraz prognoza liczebności populacji, która prawdopodobnie skorzysta z leku w sytuacji jego sfinansowania);
- ⊕ finansowych (analiza wpływu na budżet);
- ⊕ organizacji udzielania świadczeń;
- ⊕ etycznych i społecznych;

Analizę wykonano dla okresu od lipca 2024 roku do końca czerwca 2026 roku, który stanowi horyzont czasowy analizy. Elementy analizy wpływu na budżet objęły: estymację populacji docelowej i udziałów rynkowych technologii wnioskowanej oraz analizę kosztową. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy rozpatrywanymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika publicznego (perspektywa NFZ) oraz płatnika publicznego i pacjenta (perspektywa wspólna).

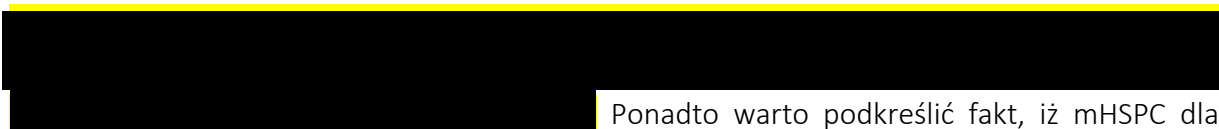
Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne zostały określone zgodnie z metodyką zaproponowaną w *Wytocznych AOTMiT*.

Oszacowanie populacji





Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy ADT w przypadku populacji chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami z dużą objętością choroby z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Xtandi™, który zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w *Analizie problemu decyzyjnego* stanowi skuteczną i bezpieczną terapię w tej grupie chorych. Ponadto lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie przy pomocy ABI, APA i RT w przypadku populacji chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami z małą objętością choroby teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Xtandi™. W konsekwencji finansowanie leku Xtandi™ zapewni chorym na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia.



Ponadto warto podkreślić fakt, iż mHSPC dla Xtandi™ jest wskazaniem „samokanibalizującym się”, ponieważ program lekowy nie pozwala na zastosowanie w stadium mCRPC ponownie antyandrogenu nowej generacji ani na zastosowanie antyandrogenu nowej generacji po leczeniu innym antyandrogenem nowej generacji (ENZ po ABI lub odwrotnie). Tym samym zwiększenie puli chorych korzystających z enzalutamidu w stadium mHSPC wpłynie na zmniejszenie puli chorych leczonych antyandrogenami nowej generacji w stadium mCRPC, co spowoduje zmniejszenie wydatków płatnika publicznego w populacji chorych na mCRPC.

Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

Dodatkowo w analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Xtandi™ należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla szerokiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie leku Xtandi™ przyczyni się do znaczącej poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

8. Załączniki

8.1. Uzasadnienie kwalifikacji technologii wnioskowanej do obecnie istniejącej grupy limitowej

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

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

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

Tabela 28.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.2.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.1.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	Aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.

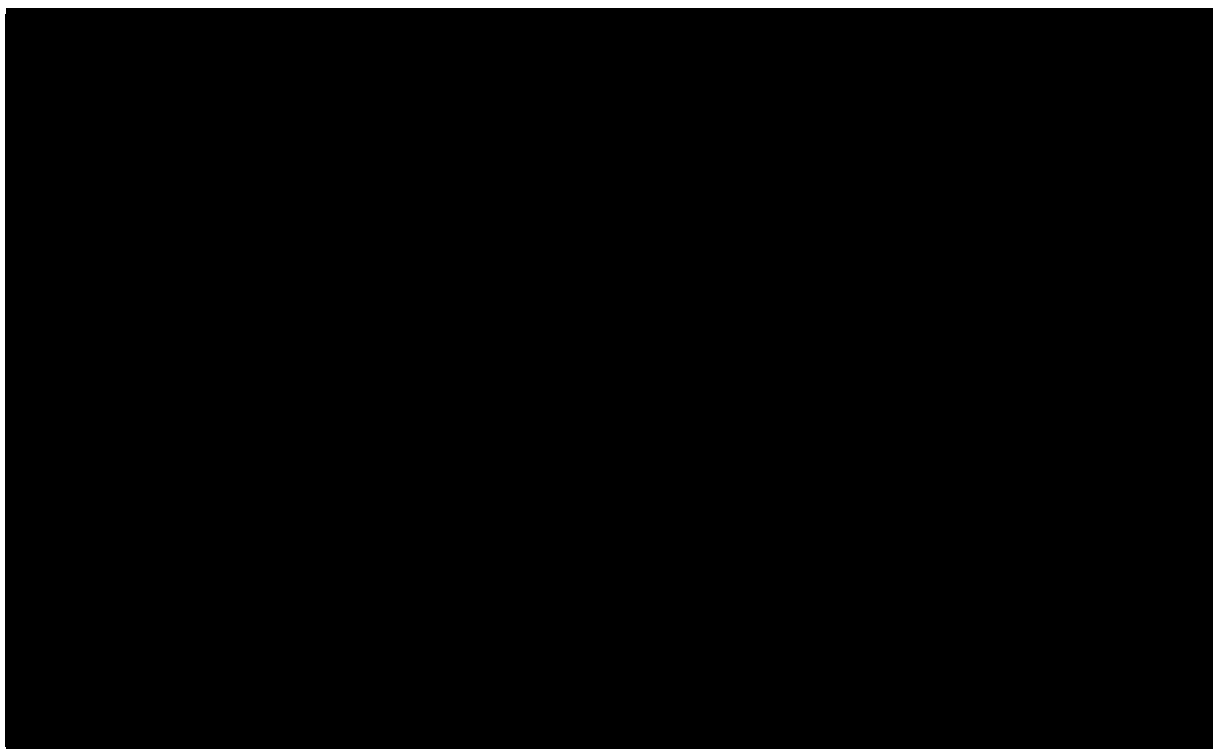
Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.2.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.2.
7.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
8.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
8.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 8.1.
9.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
10.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
11.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
11.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	(w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	
12.	<p>Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących 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
12.1.	<p>Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2 i art. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.1.

8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 29.

Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)*



*Wartości oszacowane z dokładnością zbliżoną z tą, przyjętą dla wyników analizy, dodatkowo zaokrąglone w górę do pełnych opakowań

9. Spis tabel

Tabela 1. Liczba nowych zachorowań dla rozpoznania C61 – rak gruczołu krokowego, w latach 1999-2020	20
Tabela 2. Liczba zachorowań dla rozpoznania C61 – rak gruczołu krokowego, w latach 2024-2025	23
Tabela 3. Algorytm oszacowania chorych pierwotnie diagnozowanych w stanie mHPSC oraz progresujących ze stanu nieprzerzutowego do mHSPC	23
Tabela 4. Liczba chorych na mHSPC.....	24
Tabela 5. Liczba chorych z LVD i HVD mHSPC	24
Tabela 6. Liczebność populacji chorych na mHSPC z dużą objętością choroby (HVD) z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu	25
Tabela 7. Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku	25
Tabela 8. Liczba chorych stosujących poszczególne substancje w ramach programu lekowego B.56 w latach 2016-2022 oraz prognoza na lata 2023-2024	27
Tabela 9. Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym	29
Tabela 10. Udziały w rynku w scenariuszu nowym	30
Tabela 11. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana	31
Tabela 12. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	32
Tabela 13. Ceny leków uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)	34

Tabela 14. Ceny leków uwzględnione w analizie wrażliwości (PLN)	35
Tabela 15. Koszty ponoszone w terapii enzalutamidem w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia w ciągu roku (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka.....	36
Tabela 16. Średnie koszty terapii ENZ+ADT w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) z uwzględnieniem RSS	36
Tabela 17. Średnie koszty terapii ENZ+ADT w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) bez uwzględnienia RSS	37
Tabela 18. Średnie koszty leku ENZ+ADT w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) z uwzględnieniem RSS	37
Tabela 19. Średnie koszty leku ENZ+ADT w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) bez uwzględnienia RSS	37
Tabela 20. Średnie koszty terapii w ramieniu komparatorów w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) – scenariusz istniejący	37
Tabela 21. Średnie koszty terapii w ramieniu komparatorów w horyzoncie analizy, z perspektywy płatnika publicznego (PLN) – scenariusz nowy	37
Tabela 22. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	38
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS.....	44
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w wersji bez RSS	44
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego oraz wersji z RSS.....	48

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego oraz wersji bez RSS.....	50
Tabela 27. Aspekty społeczne i etyczne.....	55
Tabela 28. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	60
Tabela 29. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)* .	63

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet.....	18
Rysunek 2. Schemat przepływu chorych na raka gruczołu krokowego.....	19
Rysunek 3. Prognoza liczby nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w latach 2020-2025.....	21
Rysunek 4. Prognoza liczby nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w latach 2021-2025.....	22
Rysunek 5. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji z RSS (PLN)	46
Rysunek 6. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji bez RSS (PLN)	46

11. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Alhanafy 2018	Alhanafy A.M., Zanaty F., Ibrahim R. i in., <i>Prognostic Factors for Hormone Sensitive Metastatic Prostate Cancer: Impact of Disease Volume</i> . Asian Pac J Cancer Prev. 2018;19(4):1113-1118.
Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna, Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, MAHTA, Warszawa 2023
Analiza kliniczna	Analiza kliniczna, Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, MAHTA, Warszawa 2023
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, 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> , J Clin Oncol 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> . J Clin Oncol. 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> , Prostate Cancer Prostatic Dis (2021)
BIA Erleada 2021	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Erleada, 2021, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/066/AW/66_OT.4231.21.2021_Erleada_BIA.pdf (data dostępu: 25.08.2023 r.)
Carlsson 2020	Carlsson S., Vickers A., <i>Screening for Prostate Cancer</i> . Med Clin N Am-(2020)
ChPL Xtandi™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi™
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, modelu oraz [REDACTED]
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-grudzień 2022 r.)
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.)
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

Publikacja/Źródło danych	Referencje
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
Imber 2020	Imber B., Varghese M., Ehdai B. i in., <i>Financial toxicity associated with treatment of localized prostate cancer</i> . Springer Nature Limited Nature Reviews. Urology 2019
JNCCN	Czasopismo Krajowej Sieci Ośrodków Onkologicznych w Stanach Zjednoczonych, https://jnccn360.org/prostate/jnccn-spotlights/docetaxel/ (data dostępu: 25.08.2023 r.)
Kawahara 2020	Kawahara T., Yoneyama S., Ohno Y. i in., <i>Prognostic Value of the LATITUDE and CHARTED Risk Criteria for Predicting the Survival of Men with Bone Metastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer Treated with Combined Androgen Blockade Therapy: Real-World Data from a Japanese Multi-Institutional Study</i> . Biomed Res Int. 2020;
Komunikat DGL	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2023 r.
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów http://onkologia.org.pl/ (data dostępu: 25.08.2023 r.)
KRN 2023	Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/ (data dostępu: 25.08.2023 r.)
Mottet 2014	Mottet N., Bastian P.J., Bellmunt J. i in., <i>European Association of Urology guidelines on prostate cancer</i> . 2014.
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Prostate Cancer Version 1.2023, 2023
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 TA712	NICE technology appraisals [TA712], <i>Enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer</i> , 2021, https://www.nice.org.uk/guidance/ta712 (data dostępu: 25.08.2023 r.)
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.
Raport Nowotwory 2016	Wojciechowska U., Czaderny K., Ciuba A. i in. <i>Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku</i> , Warszawa 2016 https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2016.pdf (data dostępu: 25.08.2023 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych
Scailteux 2022	Scailteux L.M., Despas F., Balusson F. i in., <i>Hospitalization for adverse events under abiraterone or enzalutamide exposure in real-world setting: A French population-based study on prostate cancer patients</i> . Br J Clin Pharmacol. 2022 Jan;88(1):336-346.
Siegel 2020	Siegel D.A., O’Neil M.E., Richards T.B. i in., <i>Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity — United States, 2001–2017</i> , Centers for Disease Control and Prevention, 2020; 69(41): 1473:80
Skiba 2015	Skiba R., Syryło T., Ząbkowski T., <i>Diagnostyka i leczenie raka stercza u mężczyzn w podeszłym wieku</i> . Pediatr Med Rodz 2015; 11(1): 39-47
Smith 2019	Smith-Palmer J., Takizawa C., Valentine W., <i>Literature review of the burden of prostatecancer in Germany, France, the United Kingdom and Canada</i> . BMC Urology (2019) 19:19
Sprawozdania NFZ	Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał od 2016 r. do 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
Svensson 2021	Svensson J., Lissbrant I.F., Gauffin O. i in., <i>Time spent in hormone-sensitive and castration-resistant disease states in men with advanced prostate cancer, and its health economic impact: registry-based study in Sweden</i> . Scand J Urol. 2021 Feb;55(1):1-8.
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 świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
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

Publikacja/Źródło danych	Referencje
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
Zarządzenie programy lekowe	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
Zarządzenie rehabilitacja	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