

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



NUBEQA (DAROLUTAMID) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z HORMONOWRAŻLIWYM NOWOTWOREM GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI

Wersja 2.0



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 26 września 2023 r.

W dniu 11 stycznia 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.46.2023.11.PG dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bayer Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 158
02-326 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Stan aktualny.....	10
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej.....	15
1.4. Założenia analizy.....	15
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	18
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy.....	18
2.2. Forma analizy.....	19
2.3. Perspektywa analizy.....	19
2.4. Horyzont czasowy	19
2.5. Populacja docelowa.....	20
2.6. Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych w populacji docelowej.....	27
■ [REDAKTOWANA].....	31
2.8. Zużycie zasobów i sposób przeprowadzenia obliczeń	33
2.9. Instrument dzielenia ryzyka.....	34
2.10. Koszty.....	34
2.11. Analiza wrażliwości.....	38
3. WYNIKI ANALIZY	40
■ [REDAKTOWANA].....	40
■ [REDAKTOWANA].....	41
■ [REDAKTOWANA].....	42
■ [REDAKTOWANA].....	43
■ [REDAKTOWANA].....	44
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	46
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	46
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	46
5. PODSUMOWANIE.....	48
6. WNIOSKI	50
7. OGRANICZENIA.....	51

Indeks skrótów

ABI	Abirateron
ADT	Terapia deprywacji androgenów (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	Apalutamid
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DAR	Darolutamid
DOC	Docetaksel
ENZ	Enzalutamid
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HSPC	Wrażliwy na hormony rak gruczołu krokowego (<i>Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
KAB	Kabazytaksel
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mCRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (<i>Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
mHSPC	Wrażliwy na hormony rak gruczołu krokowego z przerzutami (<i>Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NMA	Metaanaliza sieciowa (<i>Network Meta-Analysis</i>)
nmCRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (<i>Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
nmHSPC	Wrażliwy na hormony rak gruczołu krokowego bez przerzutów (<i>Non-Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i>)
OLA	Olaparyb
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PC	Rak gruczołu krokowego (<i>Prostate Cancer</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-Free Survival</i>)
PL	Program lekowy
Ra-223	Dichlorek radu Ra-223
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
ToT	Czas trwania leczenia (<i>Time on Treatment</i>)

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii darolutamidem (DAR, produkt leczniczy Nubeqa) w skojarzeniu z docetakselem (DOC) oraz deprivacją androgenową (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC, ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*).

- **Metodyka**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2024 roku. W analizie założono, że Nubeqa® (darolutamid, DAR) będzie finansowany w ramach programu lekowego B.56 Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) o odpowiednio zmienionych zapisach umożliwiających stosowanie DAR we wnioskowanym wskazaniu.

Populację docelową analizy stanowią dorośli mężczyźni z mHSPC. Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (zapadalność na raka gruczołu krokowego i odsetek pacjentów diagnozowanych w stadium przerzutowym), randomizowanych badań klinicznych dla leków stosowanych w mHSPC (liczba pacjentów progresujących ze stadium nieprzerzutowego do przerzutowego) oraz opinii ekspertów klinicznych (odsetek pacjentów będących kandydatami do leczenia DOC).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe, zgodne z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej:

- koszty interwencji i komparatorów,
- koszty podania interwencji i komparatorów,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia po progresji,
- koszty opieki terminalnej.

W analizie uwzględniono proponowane przez Zamawiającego zasady umowy podziału ryzyka.

W scenariuszu istniejącym założono, że DAR nie będzie refundowany w terapii chorych na mHSPC. W scenariuszu nowym założono, że DAR będzie refundowany we wnioskowanym wskazaniu.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia.

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

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii darolutamidem (DAR, produkt leczniczy Nubeqa) w skojarzeniu z docetakselem (DOC) oraz deprivacją androgenową (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC, ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*).

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

W Polsce, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. leczenie mHSPC jest finansowane ze środków publicznych, na zasadach określonych w:

- programie lekowym (PL) B.56. Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61);
- katalogu chemioterapii (kat. C);
- katalogu otwartym (kat. A) [2].

PL B.56 obejmuje terapie dla raka prostaty na różnych etapach zaawansowania, takich jak mHSPC, nmCRPC (oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów) oraz mCRPC (oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami). W zależności od stadium choroby i indywidualnego stanu pacjenta, program oferuje szereg rozwiązań terapeutycznych, które zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 1).

Warto podkreślić, że w ramach PL można stosować tylko jeden lek z grupy inhibitorów ścieżki receptora androgenowego (tj darolutamid, apalutamid, enzalutamid). Oznacza to, że jeśli pacjent otrzymał już lek z tej grupy na wcześniejszym etapie choroby, nie będzie mógł skorzystać z niego

ponownie w stadium zaawansowanym. W takiej sytuacji konieczne jest rozważenie alternatywnych ścieżek terapeutycznych.

Tabela 1.
Substancje czynne refundowane w PrL B.56.

Substancja czynna \ populacja	mHSPC	nmCRPC	mCRPC
Apalutamid (APA)	✓	✓	–
Darolutamid (DAR)	–	✓	–
Enzalutamid (ENZ)	–	✓	✓
Kabazytaksel (KAB)	–	–	✓
Olaparyb (OLA)	–	–	✓
Dichlorek radu Ra-223 (Ra-223)	–	–	✓

Zgodnie z aktualnymi zapisami PL B.56, pacjenci z mHSPC mają dostęp jedynie do terapii opartej na APA. Istotnym kryterium kwalifikującym do APA jest w tym przypadku udokumentowanie istnienia przeciwwskazań do stosowania DOC. W związku z tym, populacja leczona APA nie jest tożsama z populacją objętą niniejszą analizą.

Od marca 2023 r. abirateron i octan abirateronu (ABI) finansowane są w ramach kat. C (zał. C.87 a i b) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (nieleczonych uprzednio ENZ, APA, ani DAR). Przed marcem 2023 r. ABI był uwzględniony w PL B.56. w leczeniu mCRPC przed stosowaniem chemioterapii, w trakcie lub po chemioterapii z udziałem DOC. Po przeniesieniu ABI do katalogu chemioterapii, nastąpiło rozszerzenie wskazań refundacyjnych, które obecnie obejmują:

- w ramach zał. C.87.a:
 - leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym mHSPC wysokiego ryzyka, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej; wysokie ryzyko definiowane jest jako występowanie co najmniej 2 z 3 czynników: wskaźnik Gleasona ≥ 8 , obecność ≥ 3 przerzutów do kości, obecność przerzutów do narządów trzewnych (z wyłączeniem węzłów chłonnych); albo
 - leczenie bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych pacjentów z mCRPC, po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, albo
 - leczenie dorosłych pacjentów mCRPC, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na DOC,

- w ramach zał. C.87.b:
 - leczenie dorosłych pacjentów z mHSPC, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.87.a., w połączeniu z deprawacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o DOC,
albo
 - leczenia dorosłych pacjentów z nmCRPC, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT ≤10 mies.).

Katalog C dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego gwarantuje również dostęp do szeregu innych leków, w tym chemioterapii docetakselem (DOC).

Aktualną praktykę kliniczną określono z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych wyrażonych w badaniu ankietowym. Odpowiedzi ekspertów klinicznych przedstawiono w aneksie (rozdz. A.3).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

AKTUALIZACJA:

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. dichlorek radu Ra-223 nie podlega refundacji w ramach kat. B [4].

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2023 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2024–2025.



Tabela 2.
Liczebność populacji docelowej w 2023 roku

Parametr	Wartość
Populacja docelowa	█

1.2.3. Aktualne roczne wydatki w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2023 roku (Tabela 2). Przyjęto, że udziały technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej są zgodne z udziałami przyjętymi w scenariuszu istniejącym (określonych z wykorzystaniem opinii ankietowanych ekspertów klinicznych). Nie uwzględniono przy tym terapii ENZ, gdyż terapia ta nie jest obecnie finansowana w rozpatrywanej populacji.

W oszacowaniu wykorzystano wszystkie kategorie kosztowe uwzględnione w analizie ekonomicznej oraz niniejszej analizie wpływu na budżet, które wynikają bezpośrednio z zastosowania technologii medycznych będących komparatorami dla ocenianej interwencji medycznej lub następstw ich stosowania. Metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku oszacowania wydatków w scenariuszu aktualnym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).



DAR nie jest obecnie finansowany w rozpatrywanej populacji, dlatego należy przyjąć, że obecne koszty jego refundacji w rozpatrywanej populacji wynoszą 0 zł.

Tabela 5.
Liczebność populacji rejestracyjnej

Populacja rejestracyjna	Wartość	Źródło
Dorośli mężczyźni z nmCRPC z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów		Oszacowanie na potrzeby BIA dla DAR w nmCRPC [7]
Dorośli mężczyźni z mHSPC, u których możliwe jest zastosowanie DOC		Rozdz. 2.5
Łącznie		Obliczenia własne

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
- podobnej skuteczności” [8]

DAR jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych, w ramach PL B.56 w populacji nmCRPC, stanowiącej subpopulację chorych z nowotworem gruczołu krokowego (PC, *prostate cancer*).

W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji DAR w populacji docelowej, czyli de facto rozszerzenia wskazań do refundacji – zgodnie z praktyką Ministerstwa Zdrowia w tym zakresie ora zapisami ustawy refundacyjnej, DAR (Nubeqa®) będzie refundowany w ramach obecnie funkcjonującej, odrębnej grupy limitowej dla tego leku (1241.0, Darolutamid) w ramach części B listy leków refundowanych (programy lekowe).

1.4. Założenia analizy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, zakładając rozpoczęcie finansowania preparatu Nubeqa® zgodnie z wnioskowanym wskazaniem w ramach proponowanego programu

lekowego począwszy od 1 stycznia 2024 roku. Długość horyzontu czasowego jest zgodna z wytycznymi AOTMiT [9] w tym zakresie.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Z uwagi na fakt, iż koszty ponoszone przez pacjenta są minimalne w stosunku do kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego – wyniki w obu perspektywach są niemal identyczne, dlatego perspektywa wspólna została dla czytelności analizy umieszczona w aneksie.

W scenariuszu istniejącym założono, że DAR nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że DAR będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej w ramach PL B.56. Założono, że DAR będzie stosowany w skojarzeniu DAR+DOC+ADT.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych KRN (zapadalność na raka gruczołu krokowego i odsetek pacjentów diagnozowanych w stadium przerzutowym), randomizowanych badań klinicznych dla leków stosowanych w mHSPC (liczba pacjentów progresujących ze stadium nieprzerzutowego do przerzutowego) oraz opinii ekspertów klinicznych (odsetek pacjentów będących kandydatami do leczenia DOC).

Rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w leczeniu populacji docelowej określono na podstawie wskazań ekspertów klinicznych, w scenariuszu istniejącym oraz nowym. W szczególności oszacowano udział, jaki w leczeniu będzie miała terapia z wykorzystaniem DAR.

[REDACTED]

Koszty DAR określono na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego, zarówno w zakresie ceny oficjalnej, jak i ceny z RSS. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet określono na podstawie analizy ekonomicznej [10] i stanowiącej jej integralną część modelu. Wszelkie referencje dotyczące źródła kosztów zostały przedstawione w analizie ekonomicznej. W analizie wpływu na budżet koszty analizowano w podziale na kategorie kosztowe przedstawione w analizie ekonomicznej.

Wszelkie założenia poczynione w analizie ekonomicznej, w szczególności dotyczące modelowania (przeżycia, progresji etc.) zostały również uwzględnione w analizie wpływu na budżet.

[REDACTED]

W poniższej tabeli (Tabela 6) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 6.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Wartość liczbową	Referencja
Dane populacyjne	Liczba nowych pacjentów z PC w latach 2000-2025	Tabela 7, Tabela 8	KRN [11]
	Częstość występowania HSPC	Tabela 10	Wytyczne EAU 2023 [12] analiza dla ENZ [13]
	Stadium przerzutowe HSPC	Tabela 11	Raport KRN [14]
	Proporcja pacjentów zdiagnozowanych w stadiach mHSPC i nmHSPC	Tabela 12	TITAN [15], ARCHES [16], ENZAMET [17] ARASENS [18]
	Możliwość zastosowania DOC	████████	Opinia polskich ekspertów klinicznych (rozdz. A.3)
Rozpowszechnienie	Scenariusz istniejący	Rozdz. 2.6, 2.7	Opinia polskich ekspertów klinicznych (rozdz. A.3)
	Scenariusz nowy	Rozdz. 2.6, 2.7	
Zużycie zasobów	Dawkowanie leków	Dane z analizy ekonomicznej	Analiza ekonomiczna [10]
	Przepływ pacjentów między stanami zdrowia		
Koszty	Koszty DAR	████████	Dane od Zamawiającego
	Koszty pozostałych leków	Tabela 28	Dane z Obwieszczenia MZ [4], komunikatów DGL [19] i przetargów zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej [10]
	Pozostałe koszty	Tabela 29, Tabela 30	Analiza ekonomiczna [10]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla DAR jako dorosłych mężczyzn z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC).
2. Na podstawie dostępnych źródeł danych oraz wskazań ekspertów klinicznych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od początku 2024 roku.
3. Na podstawie opinii ekspertów klinicznych oszacowano rozpowszechnienie terapii z wykorzystaniem DAR oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym.
4. Uwzględniono schematy dawkowania oraz koszty jednostkowe związane z interwencjami uwzględnionymi w analizie. Uwzględnione kategorie kosztowe są zgodne z kategoriami uwzględnionymi w opracowanej analizie ekonomicznej. Oszacowanie kosztów w kolejnych cyklach czasie, przeprowadzono w sposób zgodny z modelowaniem i rozkładami prawdopodobieństwa uwzględnionymi w modelu wykorzystanym w analizie ekonomicznej.
5. Podobnie jak w przypadku modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej, w modelu wykorzystanym w analizie wpływu na budżet operowano na cyklach 28 dniowych, przyjmując że w horyzoncie analizy we wszystkich cyklach przypadających w danym roku będzie następował stopniowy, równomierny napływ nowych pacjentów rozpoczynających terapię.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2024–2025:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania ze środków publicznych DAR we wnioskowanej populacji docelowej.
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu DAR we wnioskowanej populacji docelowej ze środków publicznych.
7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdyby wydatki inkrementalne okazały się ujemne, oznaczałoby to oszczędności dla płatnika. W przypadku wystąpienia dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczałoby to dodatkowe koszty finansowe dla płatnika.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B, ...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną

cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Microsoft Office 365, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [20], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Kosztami różnicującymi wyniki między perspektywą płatnika publicznego a perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjentów są koszty wynikające ze współpłacenia za ADT oraz prednizon. Uwzględnione koszty ponoszone przez pacjentów stanowią znikomą część całkowitych kosztów ponoszonych na leczenie rozpatrywanej populacji docelowej i w związku z tym wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów należy uznać za wyniki uzupełniające, ale nie wnoszące nowych okoliczności i argumentacji do procesu refundacyjnego.

Wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjentów przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1). Porównanie wyników w obu rozpatrywanych perspektywach wskazuje, że w tym przypadku są one niemal tożsame.

2.4. Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że DAR będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach PL B.56 począwszy od 1 stycznia 2024 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [9] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [8], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli mężczyźni z mHSPC. Wyodrębniono dwie podgrupy pacjentów, które po zsumowaniu, stanowią będą populację docelową tj.:

1. Nowozdiagnozowani pacjenci z mHSPC,
2. Pacjenci zdiagnozowani z hormonowrażliwym nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego (nmHSPC, ang. *non-metastatic hormone sensitive prostate cancer*), u których dojdzie do progresji choroby (do mHSPC).

Liczebność populacji docelowej oszacowano z uwzględnieniem następujących parametrów:

- liczba pacjentów, u których zdiagnozowano raka gruczołu krokowego (ang. *prostate cancer*, PC) w latach 2000-2025 – na podstawie danych KRN [11],
- częstość występowania hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego (HSPC, ang. *hormone sensitive prostate cancer*) – wytyczne EAU 2023 [12],
- odsetek pacjentów, u których występują przerzuty w momencie diagnozy HSPC (mHSPC) – na podstawie danych z raportu KRN [14],
- proporcja pacjentów zdiagnozowanych w stadiach mHSPC i nmHSPC – dane z randomizowanych badań klinicznych dla mHSPC tj. TITAN [15], ARCHES [16], ENZAMET [17] oraz ARASENS [18],
- odsetek pacjentów będących kandydatami do zastosowania DOC – na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono sposób wyznaczania poszczególnych parametrów i opis sposobu ich kompilacji w celu oszacowania wielkości populacji docelowej analizy.

2.5.1. Liczba nowych pacjentów z PC w latach 2000-2025

Za punkt wyjścia do oszacowania liczebności populacji docelowej w obranym horyzoncie czasowym analizy przyjęto dane dotyczące zapadalności na PC dostępnych w bazie KRN, na podstawie których przeprowadzono prognozę na kolejne lata. Dane historyczne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Liczba nowych zachorowań na nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD10 C61)

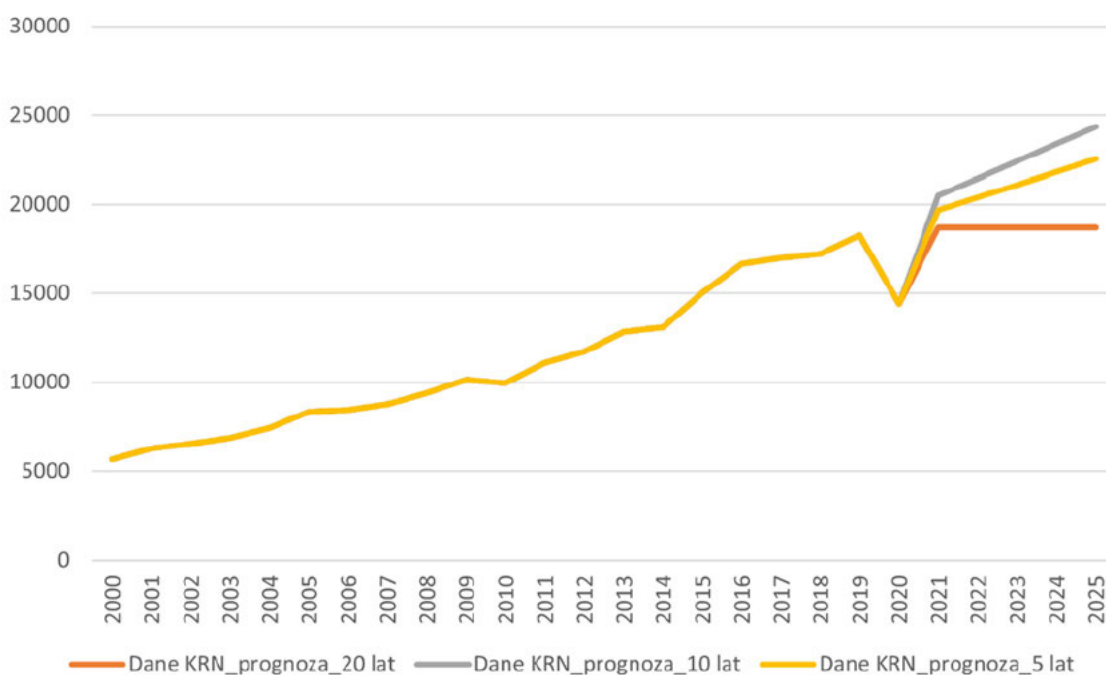
Rok	Liczba zachorowań
2000	5 649
2001	6 263
2002	6 532
2003	6 868
2004	7 401
2005	8 346

Rok	Liczba zachorowań
2006	8 424
2007	8 761
2008	9 385
2009	10 137
2010	9 938
2011	11 080
2012	11 697
2013	12 827
2014	13 099
2015	15 009
2016	16 650
2017	16 984
2018	17 220
2019	18 280
2020	14 412

Na podstawie powyższych danych zaobserwować można trend wzrostowy w liczbie zachorowań na PC. Wyraźnym odstępstwem od obserwowanego trendu jest rok 2020 - niższa wartość rozpoznanych zachorowań wynika najprawdopodobniej z mniejszej dostępności do świadczeń ochrony zdrowia ze względu na ograniczenia wprowadzone w wyniku pandemii COVID-19 (Wykres 1).

Należy przewidywać, że rozpoznawalność zachorowań w kolejnych latach powróci do trendu sprzed pandemii. W związku z powyższym prognozę zachorowalności na kolejne lata przeprowadzono z pominięciem raportowanej przez KRN wartość dla roku 2020, ze względu na jej anomalny charakter (Wykres 2). Prognozę danych przeprowadzono w trzech wariantach tj.: wariant w oparciu o wszystkie dostępne dane (lata 2000-2019), wariant w oparciu o dane z ostatnich 10 lat (lata 2010-2019) i wariant w oparciu o dane z ostatnich 5 lat (lata 2015-2019). Prognozę wykonano z wykorzystaniem regresji liniowej, a wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 8) oraz na wykresie (Wykres 2).

Wykres 1.
Zachorowania na nowotwór gruczołu krokowego – dane KRN oraz prognoza z uwzględnieniem danych za rok 2020



Wykres 2.
Zachorowania na nowotwór gruczołu krokowego – dane KRN oraz prognoza bez uwzględnienia danych za rok 2020 – dane uwzględnione w analizie

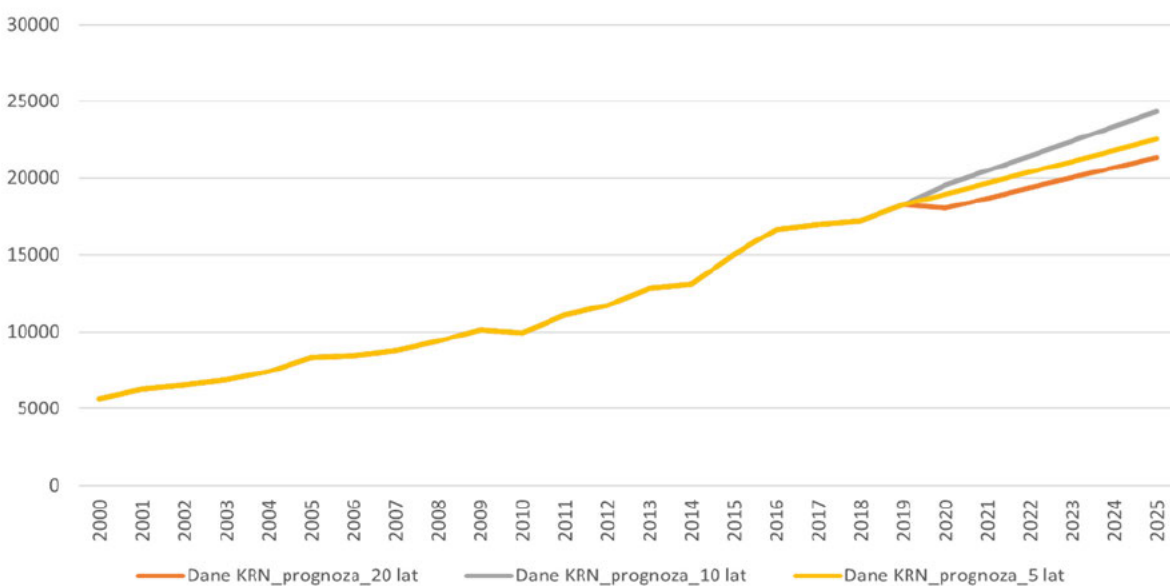


Tabela 8.
Prognoza liczby zachorowań na nowotwór gruczołu krokowego w latach 2021-2025

Rok	Prognoza z uwzględnieniem wszystkich danych	Prognoza z uwzględnieniem danych z ostatnich 10 lat	Prognoza z uwzględnieniem danych z ostatnich 5 lat
2020	18 031	19 541	18 962
2021	18 698	20 498	19 673

Rok	Prognoza z uwzględnieniem wszystkich danych	Prognoza z uwzględnieniem danych z ostatnich 10 lat	Prognoza z uwzględnieniem danych z ostatnich 5 lat
2022	19 364	21 454	20 385
2023	20 031	22 411	21 096
2024	20 698	23 368	21 807
2025	21 365	24 325	22 518

W ramach analizy podstawowej wykorzystano wariant prognozy z uwzględnieniem danych z ostatnich 5 lat, który przewiduje liczby zachorowań pomiędzy przewidywaniami pozostałych wariantów. Prognozy z uwzględnieniem wszystkich dostępnych danych (jako wariant minimalny) oraz danych z ostatnich 10 lat (jako wariant maksymalny) wykorzystano w ramach analizy wrażliwości. W poniższej tabeli zestawiono przyjęte w analizie podstawowej liczebności nowych zachorowań na nowotwór gruczołu krokowego w latach 2024-2025.

Tabela 9.
Liczba nowych zachorowań na nowotwór gruczołu krokowego – prognoza danych KRN – wartości przyjęte w analizie

Rok	Wariant analizy		
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (wariant minimalny – A1)	Analiza wrażliwości (wariant maksymalny – A2)
2024	21 807	20 698	23 368
2025	22 518	21 365	24 325

2.5.2. Odsetek pacjentów diagnozowanych z HSPC

Kolejny etap oszacowania obejmował wyznaczenie spośród wszystkich pacjentów z rakiem gruczołu krokowego pacjentów z postacią hormonowrażliwą.

W analizie podstawowej założono, że wszyscy pacjenci zdiagnozowani w PC są w stanie HSPC. Takie założenie wynika wprost z definicji opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ang. *castration-resistant prostate cancer*, CRPC). CRPC jest definiowany jako PC, w którym występuje stężenie testosteronu w surowicy wynoszące <50 ng/dl lub <1,7 nmol/l i wystąpienie jednego z poniższych rodzajów progresji:

- progresja biochemiczna: progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml;
- progresja radiologiczna: pojawienie się nowych zmian: dwu lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zmiany w tkankach miękkich według RECIST [12].

Powyższa definicja oznacza, że określenie stanu klinicznego jako CRPC może nastąpić dopiero w wyniku progresji choroby, a zatem w momencie diagnozy wszyscy pacjenci klasyfikowani są w stanie

HSPC. Zastosowane podejście jest zgodne z oszacowaniem liczebności populacji przedstawionym w analizie wpływu na budżet dla ENZ ocenianą przez AOTMiT [13].

W ramach analizy wrażliwości populację noworozpoznanych osób z PC zawężono odsetkiem 75%, co stanowi podejście zgodne z analizą wpływu na budżet dla APA ocenianą przez AOTMiT [21] oraz opracowaniem AOTMiT dla ABI [22].

Podsumowanie wartości przyjętych dla parametru częstości występowania HSPC przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Częstość występowania HSPC wśród nowych rozpoznań raka gruczołu krokowego – wartości przyjęte w analizie

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości – B1
Częstość występowania HSPC wśród nowych zachorowań na PC	100%	75%

2.5.3. Odsetek pacjentów diagnozowanych w stadium przerzutowym HSPC (mHSPC)

Kolejnym kryterium zgodnym z proponowanym programem lekowym oraz uwzględnionym w oszacowaniu liczebności populacji było występowanie u pacjentów przerzutów.

W celu odnalezienia odsetka pacjentów w stanie mHSPC w momencie diagnozy w pierwszej kolejności przeszukano bazę zleceń AOTMiT oraz stronę KRN. Odnaleziono dwie analizy dla analizowanego problemu zdrowotnego tj. zlecenie dla APA w leczeniu mHSPC oraz zlecenie dla ENZ w leczeniu mHSPC. W obu źródłach autorzy uwzględniali parametr dotyczący przerzutowości. Autorzy analizy wpływu na budżet dla APA wykorzystali dane dostępne w Mapach Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2015 [23]), gdzie raportowano rozkład pacjentów według stadiów zaawansowania w momencie diagnozy PC w poszczególnych województwach w 2012 roku. Odsetek pacjentów w stadium przerzutowym w momencie diagnozy wyniósł 23,05%. Należy jednak zauważyć, że dane dotyczą okresu sprzed ponad 10 lat, a odsetek pacjentów diagnozowanych w zaawansowanych stadiach choroby jest zależny od poziomu diagnostyki w systemie ochrony zdrowia [24, 25]. W związku z powyższym należałoby oczekiwać, że odsetek pacjentów diagnozowanych w zaawansowanym stadium choroby będzie ulegał stopniowemu obniżeniu w kolejnych latach. Odnalezione dane z raportu KRN *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku* [14] wskazują, że faktycznie odsetek ten się zmniejszył. Zgodnie z raportem, uogólnione (zaawansowane, ang. *distant*) stadium zaawansowania nowotworu gruczołu krokowego w chwili diagnozy w 2016 roku wynosiło w Polsce 13%. Wartość tę uwzględniono w analizie (Tabela 11). Odsetek ten zbliżony jest do przyjętego w analizie dla ENZ, gdzie wartość ta wyniosła 12%, przy czym dane te dotyczyły populacji amerykańskich pacjentów [26].

Tabela 11.
Odsetek pacjentów diagnozowanych w stadium przerzutowym

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów diagnozowanych w stadium przerzutowym choroby	13%	Raport KRN

2.5.4. Proporcja pacjentów zdiagnozowanych w stadiach mHSPC i nmHSPC

Do pełnego oszacowania populacji pacjentów w stanie mHSPC niezbędne jest uwzględnienie pacjentów, u których w chwili diagnozy stwierdzono chorobę nieprzerutową (nmHSPC). U części z tych pacjentów wystąpią w następstwie rozwoju choroby przerzuty odległe i tym samym będą oni spełniać kryteria populacji docelowej.

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych pozwalających na określenia liczby pacjentów progresujących z nmHSPC do mHSPC. W konsekwencji, wykorzystano dane z randomizowanych badań klinicznych dla terapii stosownych w mHSPC. Badanie te zidentyfikowano w oparciu o przegląd systematyczny Yanagisawa 2023 [27]. W badaniach klinicznych poszukiwano danych dotyczących charakterystyk włączanych pacjentów w zakresie stadium choroby w momencie diagnozy, tj. odsetków pacjentów zdiagnozowanych w stadiach M0 (brak przerzutów odległych, nmHSPC) i M1 (występowanie przerzutów odległych, mHSPC). W momencie włączenia do badania wszyscy pacjenci byli w stadium mHSPC, zatem wymienione odsetki pozwalają na dokonanie podziału populacji „zastanej” względem historii choroby. Biorąc pod uwagę, że w badaniach brak jest informacji o selekcji pacjentów względem stadium w momencie diagnozy, można przyjąć, że odsetki odzwierciedlają charakterystykę pacjentów z populacji ogólnej mHSPC.

Poszukiwane dane odnaleziono w badaniach TITAN [15] (badanie dla APA), ARCHES [16], ENZAMET [17] (badania dla ENZ) oraz ARASENS [18] (badanie dla DAR). Na ich podstawie wyznaczono proporcję pacjentów zdiagnozowanych w stadiach M1 (mHSPC) do M0 (nmHSPC). Wyznaczono odsetek pacjentów, u których dochodzi do progresji ze stadium nmHSPC do mHSPC. Proporcja ta wyniosła 81%:19% (Tabela 12).

Tabela 12.
Proporcja pacjentów zdiagnozowanych w stanie M1 (mHSPC) i M0 (nmHSPC)

Badanie	Liczba pacjentów zdiagnozowanych w stanie M1 lub M0	Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w stanie M1	Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w stanie M0
TITAN [15]	996	86%	14%
ARCHES [16]	936	82%	18%
ENZAMET [17]	994	69%	31%
ARASENS [18]	1 292	87%	13%
Średnia		81%	19%

[Redacted content]

2.5.6. Podsumowanie

Analiza podstawowa

Kompilując dane zebrane w poszczególnych podrozdziałach oszacowano liczebność populacji docelowej w przyjętym horyzoncie czasowym analizy. Kolejne kroki oszacowania wraz z otrzymanymi wartościami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa – podsumowanie

Parametr	2024	2025	Źródło
Liczba nowych przypadków zachorowań na PC	21 807	22 518	Prognoza na podstawie danych KRN (Tabela 8, Tabela 9)
Odsetek noworozpoznanych pacjentów z HSPC wśród wszystkich pacjentów z PC	100%		Założenie (Tabela 10)
Liczba noworozpoznanych pacjentów z HSPC	21 807	22 518	Obliczenia własne
Odsetek pacjentów diagnozowanych w stadium przerzutowym (mHSPC)	13%		Raport KRN (Tabela 11)

Parametr	2024	2025	Źródło
Liczba pacjentów zdiagnozowanych w stadium mHSPC	2 835	2 927	13% z liczby noworozpoznanych pacjentów z HSPC
Proporcja pacjentów zdiagnozowanych w stadium mHSPC do zdiagnozowanych w stadium nmHSPC (progresujących do mHSPC)	81% : 19%		Badania TITAN, ARCHES, ENZAMET i ARASENS
Liczba pacjentów zdiagnozowanych z nmHSPC progresujących do mHSPC	656	678	Oszacowanie przy założeniu, że pacjenci zdiagnozowani w stadium mHSPC (2 835 i 2 927) stanowią 81% populacji docelowej
Całkowita liczba pacjentów z mHSPC	3 491	3 605	Suma liczb pacjentów: zdiagnozowanych w stadium mHSPC i zdiagnozowanych w stadium nmHSPC progresujących do mHSPC

Analiza wrażliwości

W poniższej tabeli zestawiono liczebności populacji docelowej przy uwzględnieniu parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 15.
Liczebność populacji docelowej – analiza wrażliwości - podsumowanie

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Liczebność populacji docelowej	
		2024	2025	2024	2025

2.6. Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych w populacji docelowej

W celu przedstawienia sytuacji refundacyjnej i praktyki klinicznej oszacowano udziały technologii medycznych w leczeniu rozpatrywanej populacji docelowej. W scenariuszu istniejącym określono udziały wszystkich technologii medycznych obecnie stosowanych w rozpatrywanej populacji

[Redacted text block]

W poniższej tabeli przedstawiono szacunkowe udziały technologii medycznych dla scenariusza istniejącego.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[Redacted header]

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

[Redacted header]

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

[Redacted header]

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

2.8. Zużycie zasobów i sposób przeprowadzenia obliczeń

2.8.1. Metodyka obliczeń

Analiza wpływu na budżet opiera się o wyniki arkusza obliczeniowego stanowiącego jej integralną część, powiązanego z modelem, na którym opiera się analiza ekonomiczna. W związku z tym wszelkie założenia, wartości parametrów, modelowanie progresji etc. wykonane na potrzeby analizy ekonomicznej mają przełożenie na wyniki analizy wpływu na budżet (w celu przeprowadzenia obliczeń wymagane jest jedynie uruchomienie makra, które dokonuje tymczasowego wyłączenia dyskontowania kosztów, na czas zapisu wyników po każdej zmianie parametrów modelowania).

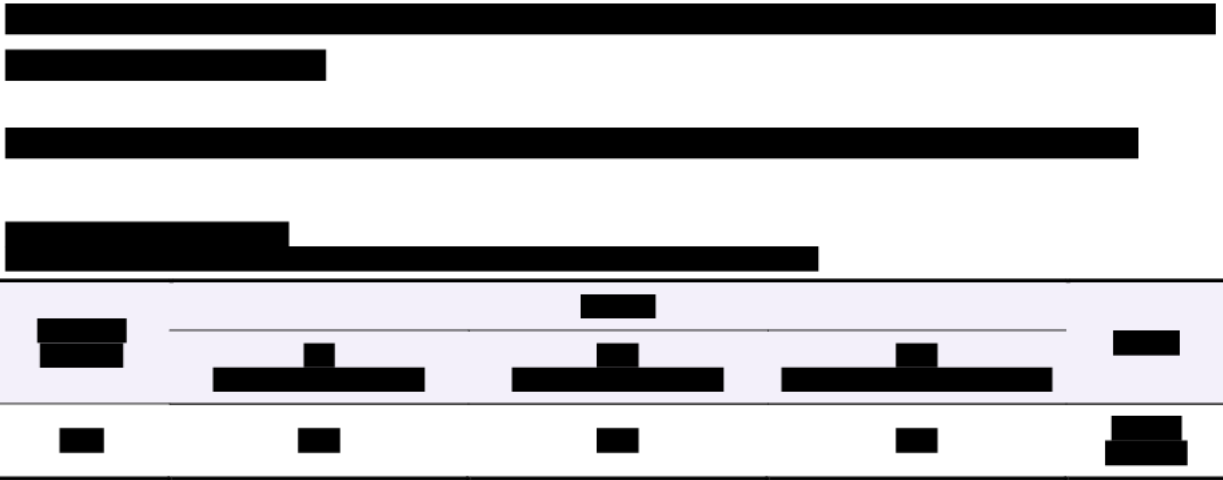
W związku z powyższym przebieg leczenia określono w oparciu o model wykorzystany w analizie ekonomicznej. Na podstawie odsetka pacjentów znajdujących się poszczególnych stanach oraz modelowanej długości leczenia określono zużycie zasobów i czas leczenia związany z wykorzystaniem poszczególnych schematów leczenia. Należy mieć przy tym na uwadze, że w analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie dla DAR+DOC+ADT oraz komparatorów, tj. DOC+ADT, ABI+DOC+ADT, ABI+ADT i ENZ+ADT. W analizie wpływu na budżet konieczne było również modelowanie pacjentów stosujących ADT (zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych). W tym celu wykorzystano funkcjonalność modelu ekonomicznego, wprowadzono stosowne wartości hazardu względnego (HR, *hazard ratio*) i przeprowadzono obliczenia analogicznie jak dla interwencji uwzględnionych w analizie ekonomicznej. Szczegóły w zakresie uwzględnionych HR przedstawiono w kolejnym rozdziale (rozd. 2.8.2).

Koszty terapii określono zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej, w podziale na kategorie: koszty: podania, monitorowania, leczenia działań niepożądanych, leczenia kolejnych linii terapii, opieki terminalnej. Wszelkie założenia dotyczące dawkowania, kosztów etc. są zgodne z przyjętymi i uzasadnionymi w analizie ekonomicznej.

Przyjęta w modelu długość cyklu wynosi 28 dni. Szacowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie w pierwszym i drugim roku analizowanego horyzontu czasowego została rozłożona równomiernie na wszystkie cykle w danym roku.

2.8.2. Efektywność terapii ADT





The table contains redacted data. It appears to be a summary table with multiple columns and rows. The redaction covers all text within the table cells.

2.8.3. Analizy wrażliwości związane z modelowaniem przepływu pacjentów

W celu zbadania wpływu niepewności założeń analizy ekonomicznej na wyniki analiz wpływu na budżet, zidentyfikowano warianty analizy wrażliwości uwzględnione w analizie ekonomicznej w największym stopniu wpływające na wyniki kosztowe w 2-letnim horyzoncie czasowym. Warianty te uwzględniono w niniejszej analizie w następujący sposób:

- wariant H1: alternatywne podejście do wyznaczenia czasu trwania leczenia – leczenie do progresji zamiast modelowania w oparciu o krzywe ToT,
- wariant I1: alternatywne wartości HR dla PFS dla DAR+DOC+ADT i ENZ+ADT w oparciu o alternatywny wariant NMA.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.10. Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe, zgodnie z kategoryzacją przyjętą w analizie ekonomicznej:

- koszty leków,
- koszty podania leków,

- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse events*),
- koszty leczenia kolejnych linii,
- koszty opieki terminalnej.

Koszty jednostkowe poszczególnych leków i świadczeń określono w oparciu o aktualne taryfikatory NFZ, obwieszczenie MZ [4] i przetargi. Analizę kosztów przeprowadzono w ramach analizy ekonomicznej.

W przypadku ocenianej interwencji i komparatorów przepływ pacjentów pomiędzy stanami zdrowia i wynikające z niego zużycie zasobów przyjęto na podstawie modelu wykorzystanego w ramach analizy ekonomicznej. Szczegółowy opis modelowania, przyjętych założeń i źródeł danych dotyczących wysokości kosztów przedstawiono w analizie ekonomicznej.

W modelu wykorzystanym w analizie ekonomicznej (którego wyniki zaadoptowano w analizie wpływu na budżet) przyjęto upraszczające podejście polegające na naliczaniu kosztów zdarzeń niepożądanych związanych z ocenianymi interwencjami z góry – w pierwszym cyklu modelu (w przypadku terapii mHSPC) lub w cyklu, w którym następuje rozpoczęcie leczenia w ramach kolejnych linii w mCRPC. Takie podejście może zawyżać wydatki w kolejnych latach horyzontu czasowego BIA. W konsekwencji, w ramach analizie wrażliwości testowano sytuację (wariant F1), w której nie uwzględniano kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z porównywanymi interwencjami (zarówno przed wystąpieniem progresji, jak i w kolejnych liniach leczenia).

W przypadku kosztów kolejnych linii leczenia, w analizie podstawowej koszty te zostały uwzględnione, jednak przyjęto odmienny sposób ich naliczania niż w analizie ekonomicznej. W analizie ekonomicznej koszty te są naliczane z góry, co w przypadku analizy wpływu na budżet powodowałoby znaczne przeszacowanie wydatków w 1. i 2. roku horyzontu czasowego. W związku z powyższym w niniejszej przyjęto podejście polegające na odrębnym modelowaniu kolejnych linii po progresji i naliczaniu kosztów „cykl po cyklu” (podejście to jest uwzględnione w ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej). Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości, w której nie uwzględniono kosztów kolejnych linii leczenia (wariant G1).

W niniejszym rozdziale przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w obliczeniach z wyróżnieniem kosztów interwencji ocenianej.

2.10.1. Koszt DAR



[Redacted content]

2.10.2. Koszt leków w porównywanych schematach

Niniejszy rozdział skupia się na kosztach substancji czynnych stosowanych w rozpatrywanych schematach terapeutycznych – interwencji ocenianej (DAR+DOC+ADT) oraz terapii, które potencjalnie mogą być stosowane w leczeniu populacji docelowej, w rozpatrywanych horyzoncie czasowym (DOC+ADT, ABI+DOC+ADT, ABI+ADT, ENZ+ADT, ADT). Koszty zostały oszacowane w ramach analizy ekonomicznej.

ABI i DOC są refundowane w ramach katalogu chemioterapii. W ramach szacowania kosztów, analizie poddano koszty jednostkowe substancji wyznaczone na podstawie komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [19] lub Obwieszczenia MZ. Ostatecznie w analizie uwzględniono niższe wartości pochodzące z komunikatu NFZ.

ENZ jest refundowany w ramach programu lekowego B.56. W analizie uwzględniono koszty jednostkowe dla substancji wyznaczone na podstawie przetargów, które były niższe niż wynikałoby to z Obwieszczenia MZ.

Tabela 28.
Jednostkowe koszty substancji stosowanych w ramach schematów uwzględnione w analizie – ABI, DOC, ENZ

Substancja	Jednostka	Koszt za jednostkę
ABI	1 mg	0,05 zł
DOC	1 mg	0,80 zł
ENZ	1 mg	1,91 zł

W przypadku ADT konieczne było uwzględnienie kosztu gosereliny, tryptoreliny, leuproreliny oraz degareliksu. Uwzględniono przy tym rozpowszechnienie poszczególnych substancji na podstawie danych NFZ.

Koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład ADT stosowanych w leczeniu mHSPC (oraz po progresji choroby) wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych tj. Obwieszczenia MZ [4] oraz danych dotyczących wielkości sprzedaży zaczerpniętych z serwisu IkarPro [29].

Tabela 29.
Koszty substancji czynnych wchodzących w skład ADT w przeliczeniu na cykle modelu

Cykl	Koszt na cykl – NFZ	Koszt na cykl – NFZ + pacjent
1. cykl	216,37 zł	233,28 zł
Kolejne cykle	182,58 zł	199,29 zł

2.10.1. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

W poniższej tabeli zestawione zostały pozostałe koszty wykorzystane w obliczeniach. Szczegóły dotyczące źródła wykorzystanych danych oraz sposobu kalkulacji przedstawiono w analizie ekonomicznej.

Tabela 30.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Kategoria	Koszt z perspektywy	
	NFZ	NFZ + pacjent
Podanie	DAR, ENZ, OLA, ABI, prednizon	0,00 zł
	DOC	586,84 zł
	KAB	733,25 zł
	Ra-223	903,90 zł
Monitorowanie	Leki stosowane w ramach PL B.56	318,53 zł
	Leki z katalogu chemioterapii	186,51 zł
	ADT	99,29 zł
Zdarzenie niepożądane	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT)	0,00 zł
	Anemia	9 407,78 zł
	Ból kości	71,78 zł
	Zmniejszona liczba neutrofilii	9 407,78 zł
	Zmniejszona liczba białych krwinek	9 407,78 zł
	Gorączka neutropeniczna	7 754,22 zł

	Kategoria	Koszt z perspektywy		
		NFZ	NFZ + pacjent	
	Nadciśnienie		2 874,45 zł	
	Hipokaliemia		3 110,89 zł	
	Hepatotoksyczność		6 250,41 zł	
	Neutropenia		7 754,22 zł	
	Trombocytopenia		9 407,78 zł	
	Leukopenia		9 407,78 zł	
	Infekcje		2 644,07 zł	
Leki stosowane po progresji	ABI	Koszt za 1 mg	0,05 zł	
	DOC	Koszt za 1 mg	0,80 zł	
	ENZ	Koszt za 1 mg	1,91 zł	
	Ra-223	Koszt za 1 kBq	1,19 zł	
	KAB	Koszt za 1 mg	56,52 zł	
	OLA	Koszt za 1 tabletkę	148,16 zł	
Premedykacja ABI i KAB	Prednizon	Koszt za 1 mg	0,08 zł	0,10 zł
Koszt opieki terminalnej	Średni koszt całkowity	Koszt naliczany jednorazowo	34 164,76 zł	

2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- liczebność populacji docelowej, na którą wpływa:
 - Liczba nowych zachorowań na nowotwór gruczołu krokowego (wariant A),
 - Częstość występowania HSPC wśród nowych zachorowań na PC (wariant B),
 - Możliwość zastosowania DOC u chorych mHSPC (wariant C),
- parametry dotyczące udziałów stosowanych terapii:
 - Udział DAR (wariant D)
- parametry kosztowe:
 - Uwzględnienie kosztów działań niepożądanych porównywanych interwencji (wariant F),
 - Uwzględnienie kosztów kolejnych linii leczenia (wariant G),
- pozostałe parametry – wybrane warianty analizy wrażliwości z analizy ekonomicznej:
 - Czas trwania terapii (wariant H),
 - Określenie HR dla PFS terapii DAR+DOC+ADT względem komparatorów (wariant I).

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozd. A.1).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Nubeqa® jest lekiem refundowanym od marca 2022 w ramach programu lekowego B.56 w terapii chorych nmCRPC. Wnioskowane jest objęcie refundacją DAR w dotychczas nier refundowanym wskazaniu tj. w leczeniu chorych z mHSPC w ramach istniejącego PL B.56 .

Darolutamid (Nubeqa®) podawany jest doustnie w formie tabletek powlekanych. Jest to forma podania, która nie generuje dodatkowych ukrytych kosztów dotyczących wyposażenia lub dostosowania placówek medycznych. Podawanie DAR nie generuje kosztów, gdyż jest on podawany przez pacjenta samodzielnie.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku rozpoczęcia refundacji DAR w mHSPC ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię chorych na raka gruczołu krokowego w ramach PL B.56. Ośrodki te już mają możliwość prowadzenia terapii DAR w nmCRPC, w związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego będą w stanie prowadzić również terapię DAR w mHSPC.

Podjęcie decyzji o finansowaniu DAR w terapii pacjentów mHSPC ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu DAR zwiększy spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie DAR w populacji mHSPC.

Tabela 39.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu DAR w populacji chorych mHSPC ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej nie wyróżniano podgrup pacjentów
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak zidentyfikowanych grup
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finasowanie technologii w ramach programu lekowego (zgodnie z ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku) pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finasowanie technologii w ramach programu lekowego (zgodnie z ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku) pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii. Finasowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla mężczyzn
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	W ocenianym wskazaniu dostępne są opcjonalne metody leczenia, kolejki oczekujących na leczenie są krótkie.
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finasowanie technologii jest zgodnie z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżony do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Zbliżony do obecnie stosowanych terapii.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Zbliżony do obecnie stosowanych terapii.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżony do obecnie stosowanych terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżony do obecnie stosowanych terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżony do obecnie stosowanych terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżony do obecnie stosowanych terapii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżony do obecnie stosowanych terapii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżony do obecnie stosowanych terapii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżony do obecnie stosowanych terapii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii

5. Podsumowanie

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



6. Wnioski

[Redacted content]

7. Ograniczenia

- W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kliniczne i kosztowe zaczerpnięte z analizy klinicznej i analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia tych analiz przekładają się również na ograniczenia niniejszej analizy.
- Analiza wpływu na budżet została w szczególności wykonana z wykorzystaniem dostosowanego do warunków polskich, globalnego modelu wykonanego w programie MS Excel – jego ograniczenia również przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono wieloetapowo – niepewność związana z określeniem relacji między kolejnymi etapami, wpływa na niepewność ostatecznego oszacowania. Brak jest danych NFZ pozwalających na przeprowadzenie oszacowania, nie odnaleziono również badań klinicznych pozwalających na precyzyjne określenie wpływu niektórych kryteriów włączenia do programu lekowego na liczebność populacji docelowej.
- Schematy stosowane wśród pacjentów z populacji docelowej, a także ich rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym i nowym określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Z powodu mnogości refundowanych wskazań oraz opóźnień w raportowaniu liczby chorych leczonych w programach lekowych, opinie ekspertów stanowią najbardziej wiarygodne źródło danych.

■ W ostatnich latach zapisy programu lekowego B.56 ulegają stosunkowo częstym zmianom. Refundacją obejmowane są nowe technologie medyczne, a technologiom wcześniej refundowanym rozszerzane są wskazania refundacyjne. Z powodu tak dużej zmienności nie sposób jest prognozować praktykę kliniczną w oparciu o dane historyczne w leczeniu populacji docelowej w rozpatrywanym horyzoncie czasowym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii darolutamidem (Nubeqa®) w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami, spełniających kryteria proponowanego programu lekowego.

Nie zidentyfikowano danych NFZ pozwalających na oszacowanie liczebności populacji docelowej. W konsekwencji wykorzystano inne dostępne dane. W pierwszym kroku uwzględniono dane KRN, dotyczące liczby nowych chorych na PC. Następnie w celu określenia liczby pacjentów diagnozowanych w stadium mHSPC ponownie zastosowano dane KRN. Ponadto uwzględniono pacjentów diagnozowanych w stadium nieprzerutowym, u których jednak wraz z upływem czasu występuje progresja do stadium przerzutowego. Nie zidentyfikowano stosownych danych dotyczących odsetka progresujących pacjentów w literaturze i w konsekwencji uwzględniono dane z badań klinicznych dla leków stosowanych w mHSPC. W ten sposób określono proporcję w populacji pacjentów z mHSPC pacjentów zdiagnozowanych w tym stadium do pacjentów zdiagnozowanych w nmHSPC, u których doszło do progresji do stadium przerzutowego. Podobne podejście zastosowano w analizie wpływu na budżet dla APA ocenianej przez AOTMiT. W celu określenia odsetka pacjentów będących kandydatami do leczenia DOC uwzględniono wyniki badania ankietowego. Opisana metodyka oszacowania jest zbliżona do metodyki zastosowanej w analizach dla innych leków stosowanych w mHSPC ocenianych przez AOTMiT, tj. analizach dla APA i ENZ oraz opracowaniu AOTMiT dla ABI. Wpływ niepewności oszacowań wpływających na wielkość populacji docelowej, podobnie jak inne parametry obciążone niepewnością mogące mieć istotne przełożenie na wyniki analizy przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]


[Redacted text block]

[Redacted text block]

1 [Redacted footnote text]

9. Bibliografia

1. [REDACTED]
2. 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. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r> (29.8.2023).
3. Zlecenie AOTMiT 20/2022 ZLC dla enzalutamidu w mHSPC. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7676-20-2022-zlc> (9.8.2023).
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 roku. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> (3.1.2024).
5. Statystyki NFZ dla PrL B.56 z okresu 2017-2021, (data dostępu 2023.04.07). Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Nubeqa (darolutamid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_pl.pdf (28.4.2023).
7. Darolutamid (Nubeqa) w leczeniu opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. Analiza wpływu na budżet. AOTMiT 2020 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/259/AW/259_AW_OT_4331_42_2020_Nubeqa_BIA.pdf (28.4.2023).
8. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20111220696>.
9. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (9.5.2023).
10. [REDACTED]
11. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (24.4.2023).
12. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. Dostęp: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023.pdf> (19.5.2023).
13. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/020/AW/20_AW_OT.4231.10.2022_Xtandi_BIA.pdf (25.4.2023).
14. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, Olasek P, Didkowska J. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Cancer in Poland in 2016. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2016.pdf (24.4.2023).
15. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, DePrince K, Naini V, Li J, Cheng S, i in. (2019) Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 381(1):13–24.
16. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen L, Stenzl A. (2019) ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *JCO* 37(32):2974–2986.
17. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, Coskinas X, Frydenberg M, Hague WE, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx G, McCaffrey J, McDermott R, i in. (2019) Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 381(2):121–131.

18. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, Kopyltsov E, Park CH, Alekseev B, Montesa-Pino Á, Ye D, Parnis F, Cruz F, Tammela TLJ, Suzuki H, i in. (2022) Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 386(12):1132–1142.
19. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2023 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8532.html> (3.1.2024).
20. 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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (9.5.2023).
21. Erleada (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej. Analiza wpływu na budżet. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/066/AW/66_OT.4231.21.2021_Erleada_BIA.pdf (25.4.2023).
22. Octan abirateronu we wskazaniach innych niż określone w ChPL. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2023/RPT/OT.4221.52.2022_abirateron_off.pdf (25.4.2023).
23. Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Dostęp: https://basiw.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/MPZ_onkologia_Polska.pdf (24.4.2023).
24. Erleada (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej. AOTMiT 2021 Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7370-66-2021-zlc> (24.4.2023).
25. Chen R, Ren S, Yiu MK, Fai NC, Cheng WS, Ian LH, Naito S, Matsuda T, Kehinde E, Kural A, Chiu JY, Umbas R, Wei Q, Shi X, Zhou L, i in. (2014) Prostate cancer in Asia: A collaborative report. *Asian Journal of Urology* 1(1):15–29.
26. Siegel DA, O’Neil ME, Richards TB, Dowling NF, Weir HK. (2020) Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity — United States, 2001–2017. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 69(41):1473–1480.
27. Yanagisawa T, Rajwa P, Thibault C, Gandaglia G, Mori K, Kawada T, Fukuokaya W, Shim SR, Mostafaei H, Motlagh RS, Quhal F, Laukhtina E, Pallauf M, Pradere B, Kimura T, i in. (2022) Androgen Receptor Signaling Inhibitors in Addition to Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 82(6):584–598.
28. 
29. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/reports> (24.5.2023).
30. Zespół Opieki Zdrowotnej w Suchej Beskidzkiej. Postępowanie: Dostawa leków w ramach programów lekowych – uzupełnienie IX. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/835394> (2.1.2024).

11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 40.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymagania	Rozdział
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	-
• obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.5
• docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5
• w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.2
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 1.4

Wymagania	Rozdział
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.3, 1.4
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy (plik Excel)
§ 6.2.	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4
§ 6.3.	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.
Rozdz. 3	
§ 6.5.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
§ 6.6.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Rozdz. 1.3
§ 8. Analizy, o których mowa w § 1, muszą zawierać:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 9
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 9

Aneks A.

A.1. Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

A.2. Analiza wrażliwości

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

		2023		2024	
		Q1	Q2	Q1	Q2
■					
■					
■					
■					

[Redacted text block]

[Redacted text block]

		2023		2024	
		Q1	Q2	Q1	Q2
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted content]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]