

Analiza Ekonomiczna

Xofigo (dichlorek radu Ra-223)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację
rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bayer Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 28 lutego 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	9
ANALIZA EKONOMICZNA	13
1 Cel analizy.....	14
2 Problem decyzyjny.....	14
2.1 Populacja	14
2.2 Oceniana interwencja	17
2.3 Komparatory	17
2.4 Efekty zdrowotne.....	18
3 Aktualny sposób finansowania porównywanych interwencji i wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo®	19
4 Metodyka analizy ekonomicznej	21
4.1 Strategia analityczna.....	21
4.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna.....	22
4.3 Perspektywa analizy.....	23
4.4 Horyzont czasowy	23
4.5 Dyskontowanie	24
4.6 Schemat modelu ekonomicznego.....	24
5 Parametry kliniczne modelu	27
5.1 Modelowanie przeżycia	27
5.1.1 Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera – badanie <i>ALSYMPCA</i>	28
5.1.2 Dopasowanie parametrycznych modeli przeżycia.....	31
5.1.2.1 Populacja całkowita (dichlorek radu-223 vs BSC).....	32
5.1.2.2 Populacja pacjentów nie leczonych uprzednio docetakselem (dichlorek radu-223 vs docetaksel).....	37
5.1.2.3 Populacja pacjentów uprzednio leczonych docetakselem (dichlorek radu-223 vs kabazytaksel + prednizon).....	42
5.2 Czas trwania leczenia porównywanymi interwencjami	45
5.3 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	47
5.4 Zdarzenia związane z układem kostnym (SRE).....	48
5.5 Dalsze linia aktywnego leczenia po progresji.....	49

6	Analiza kosztów i zużytych zasobów.....	50
6.1	Koszty lekowe	52
6.1.1	Koszty porównywanych interwencji.....	52
6.1.2	Standardowe leczenie objawowe (BSC)	54
6.2	Koszt podania leków	54
6.3	Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.....	56
6.4	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	58
6.5	Koszty leczenia zdarzeń kostnych (SRE)	58
6.6	Koszt dalszych linii aktywnego leczenia po progresji	59
6.7	Koszty schyłku życia	60
6.8	Zużycie zasobów	60
6.8.1	Monitorowanie i diagnostyka w ramach BSC (choroba stabilna)	60
6.8.2	Monitorowanie i diagnostyka w ramach BSC (progresja choroby).....	61
6.8.3	Farmakoterapia BSC i radioterapia.....	62
6.8.4	Zdarzenia kostne (SRE) wymagające hospitalizacji.....	62
7	Użyteczności stanów zdrowia.....	63
7.1	Użyteczności przyjęte w modelu.....	63
7.1.1	Użyteczność stanów zdrowotnych ze względu na status progresji	63
7.1.2	Obniżenie użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń kostnych (SRE)	65
7.1.3	Redukcja użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	67
8	Walidacja modelu.....	68
8.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	68
8.2	Walidacja konwergencji	69
8.3	Walidacja zewnętrzna.....	69
9	Zestawienie parametrów modelu.....	71
9.1	Analiza podstawowa	71
9.2	Analiza wrażliwości	74
9.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	78
10	Wyniki analizy podstawowej	78
10.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	79
10.1.1	Dichlorek radu-223 vs BSC	79
10.1.2	Dichlorek radu-223 vs docetaksel	82

10.1.3	Dichlorek radu-223 vs kabazytaksel	84
10.2	Wyniki analizy kosztów użyteczności	86
10.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	86
10.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	87
10.3	Wyniki analizy progowej	88
11	Wyniki analizy wrażliwości.....	89
11.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	89
11.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	89
11.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	93
11.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	97
11.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	97
11.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	100
12	Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy	103
13	Ograniczenia analizy	103
14	Dyskusja.....	105
15	Wnioski końcowe	107
16	Załączniki	108
16.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	108
16.2	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	109
16.2.1	Metodyka	109
16.2.1.1	Cel.....	109
16.2.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	109
16.2.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	109
16.2.3	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	111
16.2.4	Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA	114
16.3	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia.....	118
16.3.1	Cel	118
16.3.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	118
16.3.3	Wyniki wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia	119
16.4	Krzywe Kaplana-Meiera dla podgrup badania <i>ALSYMPCA</i> ze względu na uprzednie stosowanie docetakselu.....	129
16.5	Parametry i jakość dopasowania modeli przeżycia.....	133

16.6	Parametryzacja modeli przeżycia (OS, PFS, TSRE)	136
16.6.1	Rozkład Weibulla.....	136
16.6.2	Rozkład logarytmiczno-normalny.....	136
16.6.3	Rozkład log-logistyczny	137
	Spis Tabel	138
	Spis Wykresów	140
	Piśmiennictwo.....	143

Wykaz skrótów

AA	Octan abirateronu (z ang. <i>abiraterone acetate</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
AFT	Model z przeskalowanym czasem życia (z ang. <i>accelerated failure time model</i>)
ALP	Fosfataza alkaliczna (z ang. <i>alkaline phosphatase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AP	Analiza podstawowa
AW	Analiza wrażliwości
Bq	Bekerel
BSC	Najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>best supportive care</i>)
CAB	Kabazytaksel
CEA	Analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimisation analysis</i>)
CRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. <i>castration resistant prostate cancer</i>)
CTH	Chemioterapia
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DGL	Departament gospodarki lekami
DOC	Docetaksel
EQ-5D	Standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>euroqol – 5 dimensions</i>)
FACT-P	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, specyficzny dla choroby (z ang. <i>the functional assessment of cancer therapy-prostate</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>health technology assessment</i>)
HUI	Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (z ang. <i>health utility index</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IPD	Dane poszczególnych chorych (dane „z poziomu pacjenta”; z ang. <i>individual patient data</i>)
ITT	Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	Estymator Kaplana-Meiera

LY	Lata życia (z ang. <i>life-years</i>)
mCRPC	Oporny na kastracje rak gruczołu krokowego z przerzutami odległymi (z ang. <i>metastatic castration resistant prostate cancer</i>)
mHSPC	hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami odległymi (z ang. <i>metastatic hormone sensitive prostate cancer</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
nmCRPC	Oporny na kastracje rak gruczołu krokowego bez przerzutów odległych (z ang. <i>non-metastatic castration resistant prostate cancer</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>)
PFLY	Lata życia wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free life years</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>)
PH	Proporcjonalny hazard
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>population, intervention, comparator, outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPL	Projekt programu lekowego
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
PPS	Przeżycie po wystąpieniu progresji choroby (z ang. <i>post-progression survival</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PSA	Antygen specyficzny dla raka gruczołu krokowego (z ang. <i>prostate-specific antigen</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
QoL	Jakość życia (z ang. <i>quality of life</i>)
Ra-223	Dichlorek radu-223
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RGK	Rak gruczołu krokowego (z ang. <i>prostate cancer</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SRE	Zdarzenie kostne (z ang. <i>skeletal-related event</i>)
TSRE	Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (z ang. <i>time to first skeletal-related event</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>visual analogue scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu-223) w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brakiem możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Bayer Polska Sp. z o. o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xofigo, 1100 kBq/mL, fiolka 6 ml roztworu do wstrzykiwań.

Metodyka

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Xofigo® wykonano w oparciu o globalny model farmakoekonomiczny skonstruowany w programie Microsoft Office Excel, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Stany zdrowotne modelu Markowa zdefiniowano ze względu na status progresji choroby (definiowanej w analizie podstawowej wg stężenia PSA) oraz obecności

zdarzeń kostnych (SRE). Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 7 dni.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO.

Zgodnie z zaakceptowanym projektem programu lekowego „B.56. Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego”, populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC) z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brakiem możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania.

Ocenianą interwencją stanowi stosowanie produktu leczniczego Xofigo® (dichlorek radu-223) jako terapii dodanej do najlepszego postępowania objawowego (BSC). Schemat dawkowania Xofigo® to aktywność 55 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach.

Jako komparatory dla wnioskowanej interwencji w analizie ekonomicznej przyjęto docetaksel (w skojarzeniu z prednizonem, w subpopulacji uprzednio nieleczonej DOC), kabazytaksel (w skojarzeniu z prednizonem, w subpopulacji wcześniej leczonej docetakselem na dowolnym etapie) i BSC (niezależnie od uprzedniego zastosowania DOC).

Analizę wykonano techniką kosztów-użyteczności (CUA), przyjmując jako miarę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Dane dotyczące kluczowych parametrów klinicznych wnioskowanej interwencji – czasu całkowitego przeżycia (OS), czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (TSRE) pochodziły z badania rejestracyjnego III fazy *ALSYMPCA*, jedynej próby z randomizacją włączoną do analizy klinicznej leku Xofigo® (*AKL Xofigo 2024*). Z uwagi na brak badań RCT bezpośrednio porównujących dichlorek radu-223 z docetakselem i kabazytakselem, ocena ekonomiczna produktu Xofigo® względem chemioterapii opiera się na wynikach badań nierandomizowanych oraz porównania pośredniego. Zgodnie ze wskazaniami do zastosowania poszczególnych terapii, dla porównania z docetakselem wykorzystano dane przeżycia z podgrupy nie stosującej uprzednio DOC, dla porównania z kabazytakselem – dane z populacji uprzednio leczonej DOC, a dla porównania z DOC – dane z populacji całkowitej badania *ALSYMPCA*.

W modelu przyjęto 10-letni horyzont czasowy, równoważny horyzontowi dożywności. Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), tożsamą – z uwagi na zanedbywalny udział wydatków świadczeniobiorców w całkowitych kosztach – z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P)

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, uwzględniając bezpośrednio koszty medyczne: koszty nabycia i podania interwencji, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia oraz zdarzeń kostnych, koszty leczenia objawowego (farmakoterapia, radioterapia, wizyty ambulatoryjne i diagnostyka) oraz koszty

dalszego aktywnego leczenia ratującego życie po progresji choroby.

Modelowanie przeżycia (OS, PFS i czasu do wystąpienia pierwszego SRE) przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do danych poszczególnych pacjentów z badania *ALSYMPCA*. W analizie podstawowej dla porównania Xofigo z BSC wykorzystano modele log-normalne, najlepiej dopasowane do danych empirycznych zgodnie z kryterium AIC. W porównaniu Ra-223 z chemioterapią wykorzystano krzywe Weibulla, tj. najlepiej dopasowane do danych modele o własności proporcjonalnego hazardu (PH), co było uzasadnione założeniem stałej wartości hazardu względnego między Ra-223 i CTH oraz dążeniem do zachowania tego samego rozkładu przeżycia dla porównywanych ramion leczenia.

Użyteczności stanów zdrowia (PFS, progresja) zaczerpnięto z badania rejestracyjnego *ALSYMPCA*, uznanego za najbardziej odpowiednie źródło danych z uwagi na największą zgodność z charakterystyką docelowej populacji analizy ekonomicznej. W modelu uwzględniono także redukcję użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń kostnych oraz działań niepożądanych 3.-4. stopnia, w oparciu o dane z publikowanej literatury.

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości – deterministyczną i probabilistyczną. Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0), przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (*AOTMIT 2016*) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (*MZ 24/10/2023*).

Wyniki analizy podstawowej

Analiza z uwzględnieniem RSS

W analizie podstawowej CUA z uwzględnieniem RSS dla Xofigo, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania dichloru radu-223 zamiast komparatora wynosi:

- [REDAKTOWANE] w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym (BSC),
- [REDAKTOWANE] w porównaniu z docetaksalem (w skojarzeniu z prednizonem),
- [REDAKTOWANE] w porównaniu z **kabazytakselem** (w skojarzeniu z prednizonem).

[REDAKTOWANE]

Dodatkowy efekt zdrowotny Ra-223 w postaci lat życia skorygowanych o jakość wynosi 0,28 QALY względem BSC, 0,18 QALY względem DOC oraz 0,20 QALY względem CAB. Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego są wyższe w ramieniu Ra-223 odpowiednio o: [REDAKTOWANE] (vs CAB) w horyzoncie dożywotnim.

Analiza bez uwzględnienia RSS

W analizie podstawowej CUA bez uwzględnienia RSS dla Xofigo, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania dichloru radu-223 zamiast komparatora wynosi:

- [REDAKTOWANE] w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym (BSC)
- [REDAKTOWANE] w porównaniu z docetaksalem (w skojarzeniu z prednizonem)

- [REDAKTOWANE] w porównaniu z kabazytakselem (w skojarzeniu z prednizonem).

Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego są wyższe w ramieniu Ra-223 odpowiednio o: [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] w horyzoncie dożywotnim.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Analiza z uwzględnieniem RSS

W każdym z rozważanych wariantów analizy wrażliwości, terapia z zastosowaniem produktu Xofigo® pozostawała bardziej skuteczna i bardziej kosztowna od leczenia wyłącznie objawowego. Największy wzrost inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (o 39-75% względem oszacowania podstawowego, w zależności od komparatora) zaobserwowano przy założeniu alternatywnego zestawu użyteczności z literatury (Xu 2022); należy jednak zaznaczyć, że populacja badania odbiegała od charakterystyki populacji docelowej analizy. W pozostałych wariantach AW dla porównania z BSC, zmiana wskaźnika ICUR nie przekraczała 35%;

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy dla porównania z DOC (bez możliwości późniejszego podania Xofigo) i CAB były stabilne: zmiana ICUR, poza omawianym skrajnym wariantem użyteczności, nie przekraczała 25%, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analiza bez uwzględnienia RSS

W każdym wariantcie AW bez uwzględnienia RSS, wnioskowana technologia pozostaje bardziej skuteczna i bardziej kosztowna od komparatora, [REDACTED]

generacji stanowi bardziej skuteczną i bardziej kosztowną strategię leczenia od chemioterapii (docetaksel lub kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem) oraz leczenia objawowego (BSC), a koszt uzyskania dodatkowego QALY w wariantcie z RSS dla produktu Xofigo [REDACTED]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Analiza z uwzględnieniem RSS

Prawdopodobieństwo, że zastosowanie produktu Xofigo zamiast komparatora jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (190 380 zł/QALY), wynosi kolejno: [REDACTED]

Wnioskowane ponowne objęcie programem lekowym produktu Xofigo, przy jednoczesnym rozszerzeniu wcześniejszych wskazań refundacyjnych, zwiększy korzyści zdrowotne w populacji docelowej, mierzone w zyskanych latach życia i latach życia skorygowanych o jakość, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

Analiza bez uwzględnienia RSS

Prawdopodobieństwo, że zastosowanie produktu Xofigo zamiast komparatora jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości obowiązującego progu opłacalności (190 380 zł/QALY), wynosi [REDACTED]

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Xofigo® (dichlorek radu-223) u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po poprzednim zastosowaniu hormonoterapii nowej

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu-223) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, zgodnie z zaakceptowanym projektem programu lekowego „B.56. Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego”.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Bayer Polska Sp. z o. o., w związku ze złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xofigo, 1100 kBq/mL, fiolka 6 ml roztworu do wstrzykiwań.

2 Problem decyzyjny

Analiza ekonomiczna uwzględnia założenia wykonanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego (*APD Xofigo 2024*) opracowanej w schemacie PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana,
- Interwencja, rozważana do zastosowania,
- Komparatory, tzn. technologie opcjonalne obecnie dostępne dla pacjentów,
- Efekty zdrowotne, na których oparto modelowanie ekonomiczne.

Rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Xofigo® ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Wnioskowana populacja refundacyjna dla leku Xofigo obejmuje pacjentów spełniających kryteria ogólne:

- histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;
- wiek ≥ 18 lat;
- stan sprawności 0-2 według ECOG;

- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii;
- nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego,

oraz kryteria szczegółowe:

- stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;
- 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 lub progresja zmian w układzie kostnym w badaniach obrazowych;
- progresja po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brak możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania;
- potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości (w szczególnych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o włączeniu tej terapii u pacjenta z liczbą przerzutów 4-5, jeżeli cechy choroby przemawiają za dużą szansą pozytywnego działania tej terapii po ocenie stanu kości (scyntygrafią, pomiarem gęstości mineralnej kości) oraz ocenie ryzyka złamań);
- nieobecność przerzutów do narządów wewnętrznych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej;
- u chorych otrzymujących wcześniej chemioterapię lub olaparyb ustąpienie klinicznie istotnych działań niepożądanych stanowiących przeciwwskazanie do terapii dichlorem radu-223;
- bóle kostne wymagające:
 - stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego lub

- paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223;
- niestosowanie wcześniej leczenia z wykorzystaniem strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223;
- niestosowanie jednocześnie innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego z wyjątkiem farmakologicznego leczenia kastracyjnego (analogiem lub antagonistą LHRH);
- nieobecność kompresji rdzenia kręgowego potwierdzonej badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, wymagającej zaopatrzenia miejscowego lub radioterapii (leczenie może zostać podjęte po zakończeniu skutecznego leczenia miejscowego);
- nieobecność jakiegokolwiek z następujących schorzeń współistniejących: niekontrolowana infekcja, niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA, choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zespół mielodysplastyczny, problemy z utrzymaniem stolca.

W odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby zdrowotne, w stosunku do wcześniejszych wskazań refundacyjnych produktu Xofigo (obowiązujących do 10.2023 r.), wnioskowana zmiana kryteriów dotyczy umożliwienia zastosowania Ra-223 także u pacjentów otrzymujących nowoczesne leki hormonalne w stadium mHSPC (zgodnie z kryterium progresji po uprzednim zastosowaniu NHA z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego) oraz nmCRPC (zgodnie z kryterium braku możliwości zastosowania NHA z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego – uprzednie zastosowanie NHA na etapie nmCRPC wyklucza jej zastosowanie w programie na późniejszym etapie choroby) oraz bez konieczności spełnienia wymogu progresji po chemioterapii (na mocy kryterium braku medycznego uzasadnienia do zastosowania CTH, jeżeli lekarz prowadzący uzna to za wskazane, będzie mógł zastosować Ra-223 przed wprowadzeniem chemioterapii). Pozostałe kryteria programu lekowego pozostają bez zmian.

W modelu ekonomicznym, wyróżniono trzy populacje ze względu na wcześniejsze stosowanie terapii docetakselem:

- populacja całkowita (bez względu na uprzednie stosowanie chemioterapii),
- podgrupa pacjentów uprzednio leczonych docetakselem,
- podgrupa pacjentów wcześniej nieleczonych docetakselem.

Populacja uwzględniona w modelu była uzależniona od przyjętego komparatora, zgodnie ze ścieżkami leczenia przedstawionymi w *APD Xofigo 2024* (porównanie vs docetaksel – populacja nieleczona

uprzednio docetakselem, porównanie vs kabazytaksel – populacja leczona uprzednio docetakselem, porównanie vs BSC – populacja całkowita).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest stosowanie produktu leczniczego Xofigo® (dichlorek radu-223) jako terapii dodanej do najlepszego postępowania objawowego (BSC) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii nowej generacji.

Schemat dawkowania produktu leczniczego Xofigo® to aktywność 55 kBq na kg masy ciała (standardowo 1 fiołka produktu Xofigo, 1100 kBq/mL, fiołka 6 ml roztworu do wstrzykiwań), podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach (lub krócej, jeśli w trakcie leczenia zostało spełnione jedno z kryteriów zakończenia udziału w programie: progresja choroby; utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności; wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancje pomocnicze; wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia; wystąpienie chorób lub stanów uniemożliwiających prowadzenie leczenia; klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku; rozpoczęcie nowego leczenia z zastosowaniem innego preparatu radioizotopowego, z wyjątkiem zastosowania radioterapii paliatywnej na pojedyncze ogniska przerzutowe; brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających). Produkt leczniczy Xofigo® jest przeznaczony do podania dożylnego. Należy go podawać w postaci powolnego wstrzyknięcia (zazwyczaj do 1 minuty).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Xofigo 2024*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 24/10/2023*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMIT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Dobór i szczegółowe uzasadnienie komparatorów dla wnioskowanej technologii omówiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Xofigo 2024). **Podsumowując, jako komparatory dla wnioskowanej populacji docelowej wskazano docetaksel, kabazytaksel i BSC.**

Biorąc pod uwagę wskazania do zastosowania poszczególnych komparatorów, w szczególności wymagane w programie lekowym B.56 uprzednie zastosowanie docetakselu u pacjentów leczonych kabazytakselem (zał. B.56 do *MZ 11/12/2023*) oraz zasadność porównania z BSC zarówno u chorych przeleczonych już CTH jak i pacjentów z przeciwwskazaniami do CTH, w wykorzystanym modelu farmakoekonomicznym dla porównania z poszczególnymi komparatorami uwzględniono następujące populacje:

- Xofigo vs docetaksel (w skojarzeniu z prednizonem): w populacji chorych nie stosujących uprzednio docetakselu,
- Xofigo vs kabazytaksel (w skojarzeniu z prednizonem): w populacji chorych uprzednio leczonych docetakselem,
- Xofigo vs BSC: w populacji całkowitej (bez względu na uprzednie zastosowanie docetakselu)

W rejestracyjnym badaniu RCT III fazy *ALSYMPCA*, najlepsze postępowanie objawowe (BSC, z ang. *best standard of care; best supportive care*) definiowano jako rutynową opiekę medyczną stosowaną w każdym ośrodku, obejmującą m.in. radioterapię paliatywną wiązkami zewnętrznymi, stosowanie kortykosteroidów, antyandrogenów, ketokonazolu, estrogenów (takich jak dietylstilbestrol lub estramustyna). W okresie od pierwszej iniekcji leku w ramach badania, do 4 tygodni po iniekcji ostatniej dawki leku niedozwolone było stosowanie chemioterapii, zewnętrznej radioterapii obejmującej połowę ciała oraz systemowego leczenia preparatami radioizotopowymi. W praktyce klinicznej, w skład postępowania objawowego CRPC wchodzi także zastosowanie bisfosfonianów, leków przeciwbólowych, antybiotyków oraz innej terapii wspomagającej wg zapotrzebowania chorego.

2.4 Efekty zdrowotne

Kluczowymi punktami końcowymi związanymi ze skutecznością kliniczną, wykorzystanymi w modelowaniu długookresowych wyników zdrowotnych porównywanych interwencji, były:

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

- czas przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*),
- czas wolny od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*),
- czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (TSRE, z ang. *time to first skeletal-related event*).

Dane dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej technologii (Ra-223) oraz leczenia wyłącznie objawowego (BSC) pochodziły z międzynarodowego, rejestracyjnego badania RCT III fazy *ALSYMPCA* (główne publikacje: *Parker 2013* oraz *Sartor 2014*). Wyniki analizy przeżycia uzyskane w horyzoncie badania RCT ekstrapolowano na horyzont dożywności, a podstawową miarę efektu zdrowotnego stanowiły – zgodnie z wytycznymi *AOTMIT 2016* oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (*MZ 24/10/2023*) – lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wyniki zdrowotne w ramionach chemioterapii (docetaksel, kabazytaksel) modelowano w oparciu o krzywe przeżycia w ramieniu Xofigo oraz założone wartości hazardu względnego (OS i PFS), pochodzące z badań włączonych do *AKL Xofigo 2024*.

3 Aktualny sposób finansowania porównywanych interwencji i wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo®

Produkt leczniczy Xofigo® był uprzednio finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż deprivacja androgenowa) lub u chorych, u których niemożliwe jest (udokumentowane medycznie) zastosowanie dwóch linii systemowego leczenia przyczynowego (nowoczesna hormonoterapia lub chemioterapia), przy czym z dniem 1 listopada 2023 r. lek został usunięty z wykazu leków refundowanych i na chwilę obecną nie jest systemowo finansowany ze środków publicznych dla nowych pacjentów (zał. B.56 do *MZ 11/12/2023*).

Propozycja Podmiotu Odpowiedzialnego zakłada ponowne objęcie refundacją produktu Xofigo® w ramach programu B.56, z jednoczesnym rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dopuszczającym objęcie terapią pacjentów z progresją po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brakiem możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania.

Aktywne komparatory dla wnioskowanej technologii (docetaksel i kabazytaksel) są finansowane ze środków publicznych, odpowiednio w ramach katalogu chemioterapii (zał. C.19 do *MZ 11/12/2023*) – docetaksel i programu lekowego (zał. B.56 do *MZ 11/12/2023*) – kabazytaksel. Doustne glikokortykosteroidy (prednizon lub prednizolon) stosowane w skojarzeniu z chemioterapią są refundowane w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę (zał. A1 do *MZ 11/12/2023*).

Farmakoterapia i inne świadczenia stosowane w ramach najlepszego leczenia objawowego (BSC) są refundowane ze środków publicznych w ramach:

- wykazu leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę (leki przeciwbólowe w tym opioidy, leki przeciwzapalne, antyandrogeny, agoniści LHRH, glikokortykosteroidy doustne); zał. A1 do *MZ 11/12/2023*;
- wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii (kwas zoledronowy; zał. C.68 do *MZ 11/12/2023*);
- katalogu radioterapii z zakresu świadczeń szpitalnych (teleradioterapia paliatywna; zał. 1d do *NFZ 1/2022/DSOZ*).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), [REDACTED]

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku, analizę ekonomiczną przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka;
- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

Wnioskowane warunki refundacji leku Xofigo® podsumowuje poniższa tabela.

wykorzystanego także w poprzedniej analizie ekonomicznej dla produktu Xofigo ocenianej przez AOT-MiT w 2015 roku (*AWA Xofigo 2015*). Zachowując strukturę oraz podstawowe założenia modelu centralnego, w analizie uwzględniono polską praktykę kliniczną związaną z leczeniem CRPC, w tym polskie dane dotyczące zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe leków i świadczeń. Na potrzeby adaptacji wykonano także systematyczne wyszukiwanie danych dotyczących użyteczności wyróżnionych w modelu stanów zdrowotnych w przebiegu opornego na kastrację RGK, jak również uwzględniono zaktualizowane wyniki analizy klinicznej (*AKL Xofigo 2024*).

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości – deterministyczną i probabilistyczną. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

W opracowaniu uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0) stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (*AOTMIT 2016*) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*).

4.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz wykazane w rejestracyjnym badaniu RCT, istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją, a grupą kontrolną, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej dichloru radu-223 uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years, QALY*). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla porównania dwóch opcji terapeutycznych A i B stanowi iloraz różnicy kosztów (C_A i C_B) oraz wyników zdrowotnych (E_A i E_B) obu strategii, tj. wyraża się wzorem:

$$ICUR [\text{zł}/QALY] = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Lata życia skorygowane o jakość są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu w analizach ekonomicznych (AOTMiT 2016). Oszacowanie kosztu uzyskania roku życia skorygowanego o jakość jest także zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023).

Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) za jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 190 380 zł.

4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Uznano jednocześnie, że z racji zaniedbywalnych (w stosunku do wydatków płatnika publicznego) kosztów ponoszonych przez świadczeniobiorców w związku z leczeniem mCRPC, w szczególności pełnego finansowania porównywanych interwencji ze środków publicznych, przyjęta perspektywa jest równoważna perspektywie płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).

4.4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy krzywych przeżycia całkowitego chorych w rozważanej populacji przyjęto, że 10-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w

zaawansowanej postaci raka gruczołu krokowego. Symulacje w modelu przeprowadzono zatem dla horyzontu 10 lat od rozpoczęcia leczenia porównywanymi interwencjami.

4.5 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto rekomendowane przez polskie wytyczne dla analiz HTA (*AOTMiT 2016*) stopy dyskontowe na poziomie 5,0% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W analizie wrażliwości testowano scenariusz bez uwzględnienia dyskontowania kosztów i wyników oraz przy założeniu dyskontowania 5%/rok dla kosztów i wyników (zob. Rozdział 9.2).

4.6 Schemat modelu ekonomicznego

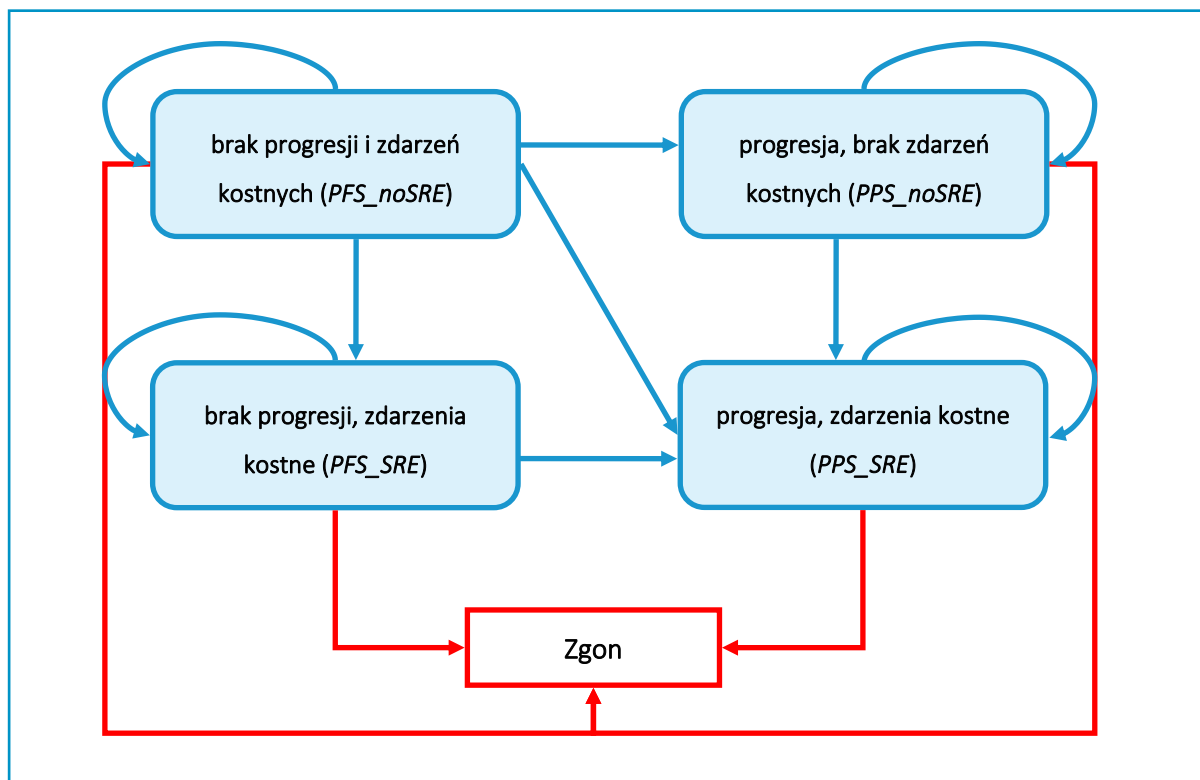
Długookresowe konsekwencje ekonomiczne i zdrowotne leczenia z zastosowaniem dichloreku radu-223 u chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego określono na drodze modelowania. Przeprowadzenie modelowania wynikało z konieczności ekstrapolowania wyników poza okres obserwacji badań klinicznych (w szczególności badania *ALSYMPCA*) stanowiących źródło danych dotyczących skuteczności rozważanych strategii leczenia.

W wykorzystanym modelu Markowa zdefiniowano następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne:

- okres wolny od progresji choroby i zdarzeń kostnych ($H_PFS_noSRE_t$)
- okres wolny od progresji choroby, po wystąpieniu zdarzenia kostnego ($H_PFS_SRE_t$)
- okres po wystąpieniu progresji choroby, wolny od zdarzeń kostnych ($H_PPS_noSRE_t$)
- okres po wystąpieniu progresji choroby i zdarzenia kostnego ($H_PPS_SRE_t$)
- zgon (stan terminalny).

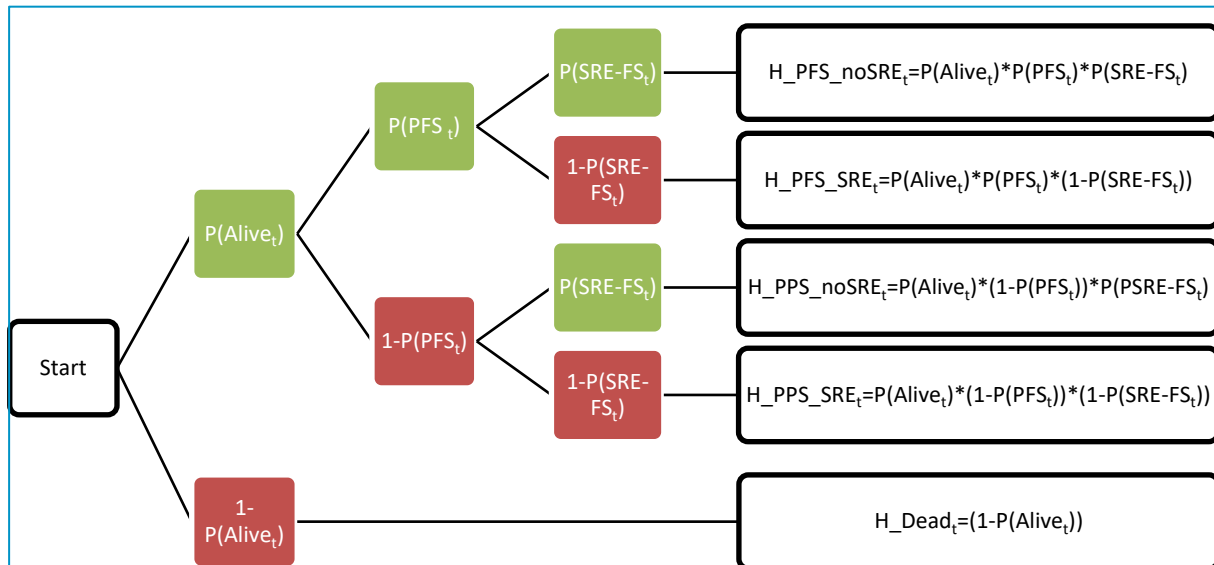
Strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Schemat modelu ekonomicznego w przebiegu mCRPC.



Prawdopodobieństwa znalezienia się w poszczególnych stanach zdrowotnych w każdym cyklu obliczeniowym modelu wyznaczano w oparciu o przebieg krzywych przeżycia: całkowitego (OS), wolnego od progresji (PFS) i czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (TSRE). W modelu uwzględniono opcjonalnie dwa rodzaje krzywych PFS ze względu na wskaźnik biochemicznej oceny progresji choroby (wg PSA lub ALP). Analizę przeżycia pacjentów leczonych dichlorkiem radu Ra-223 lub BSC wykonano w oparciu o indywidualne dane pacjentów (IPD) z populacji ITT badania ALSYMPCA. Uproszczony schemat obliczania proporcji chorych w poszczególnych stanach zdrowotnym modelu przedstawiono na poniższym rysunku.

Wykres 2. Schemat modelu ekonomicznego w zaawansowanym CRPC.



Stanem początkowym modelu, tj. stanem, w którym znajduje się kohorta w momencie rozpoczęcia symulacji, jest okres wolny od progresji i zdarzeń kosztnych ($H_PFS_noSRE_t$). Punkt startowy analizy wyznacza rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem porównywanych interwencji (Xofigo®; docetaksel + prednizon; kabazytaksel + prednizon; BSC). W każdym kolejnym cyklu chorzy mogą znaleźć się w jednym z pięciu zdefiniowanych stanów, przy czym nie są dopuszczalne następujące przejścia:

- ze stanu po progresji choroby ($H_PFS_noSRE_t$, $H_PFS_SRE_t$) do stanu wolnego od progresji ($H_PPS_noSRE_t$, $H_PPS_SRE_t$),
- ze stanu po wystąpieniu zdarzenia kosztnego ($H_PFS_SRE_t$, $H_PPS_SRE_t$) do stanu wolnego od zdarzeń kosztnych ($H_PFS_noSRE_t$, $H_PPS_noSRE_t$).

Do wyróżnionych stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty oraz użyteczności. Poszczególne parametry modelu mogły być zależne (np. koszty terapii, podania leków, leczenia zdarzeń niepożądanych, użyteczności) lub niezależne (np. cykliczne koszty BSC) od stosowanej interwencji.

Długość cyklu w modelu wynosi 7 dni. Biorąc pod uwagę tempo progresji choroby, jak również częstotliwość stosowania porównywanych interwencji, przyjęty cykl uznano za wystarczający do uchwycenia zmian w kosztach i wynikach zdrowotnych między porównywanymi strategiami leczenia.

W modelu kosztów-użyteczności produktu leczniczego Xofigo® można wyróżnić następujące kategorie parametrów wejściowych, szczegółowo opisane w kolejnych podrozdziałach analizy:

- parametry skuteczności, wyznaczające prawdopodobieństwa przejścia między stanami
 - krzywe przeżycia całkowitego (OS),
 - krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS),
 - krzywe czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (TSRE),
- użyteczności stanów zdrowia:
 - użyteczność w okresie wolnym od progresji choroby,
 - użyteczność w okresie po wystąpieniu progresji choroby,
 - utrata użyteczności z powodu zdarzeń związanych z układem kostnym (SRE),
 - utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych,
- koszty i zużyte zasoby:
 - koszty nabycia i podania porównywanych interwencji (dichlorek radu-223; docetaksel + prednizon; kabazytaksel + prednizon),
 - koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia,
 - koszty dalszych linii aktywnego leczenia po wystąpieniu progresji,
 - koszty postępowania objawowego – BSC (farmakoterapia, radioterapia, diagnostyka, monitorowanie choroby), w podziale na okres choroby stabilnej i progresji choroby.

Dane źródłowe, metodykę obliczeń oraz wartości parametrów wejściowych modelu kosztów-użyteczności omówiono szczegółowo w kolejnych rozdziałach raportu

5 Parametry kliniczne modelu

5.1 Modelowanie przeżycia

Zgodnie z przyjętą strukturą modelu (zob. Wykres 1), w celu wyznaczenia cyklicznych prawdopodobieństw przejścia między zdefiniowanymi stanami zdrowotnymi przeprowadzono modelowanie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (TSRE) dla każdej z porównywanych strategii leczenia CRPC.

Krzywe przeżycia dla wnioskowanej technologii oraz BSC zaczerpnięto z badania rejestracyjnego *AL-SYMPCA*, natomiast krzywe dla obu strategii chemioterapii (DOC i CAB) wyznaczono pośrednio w oparciu o krzywe dla Ra-223 i hazard względny dla chemioterapii vs Ra-223.

5.1.1 Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera – badanie *ALSYMPCA*

Analizę przeżycia na potrzeby modelu ekonomicznego przeprowadzono w programie STATA, z wykorzystaniem indywidualnych danych z poziomu pacjentów (IPD) z badania *ALSYMPCA*. W modelach przeżycia: OS, PFS (progresja opcjonalnie wg PSA lub ALP) i SRE uwzględniono następujące zmienne:

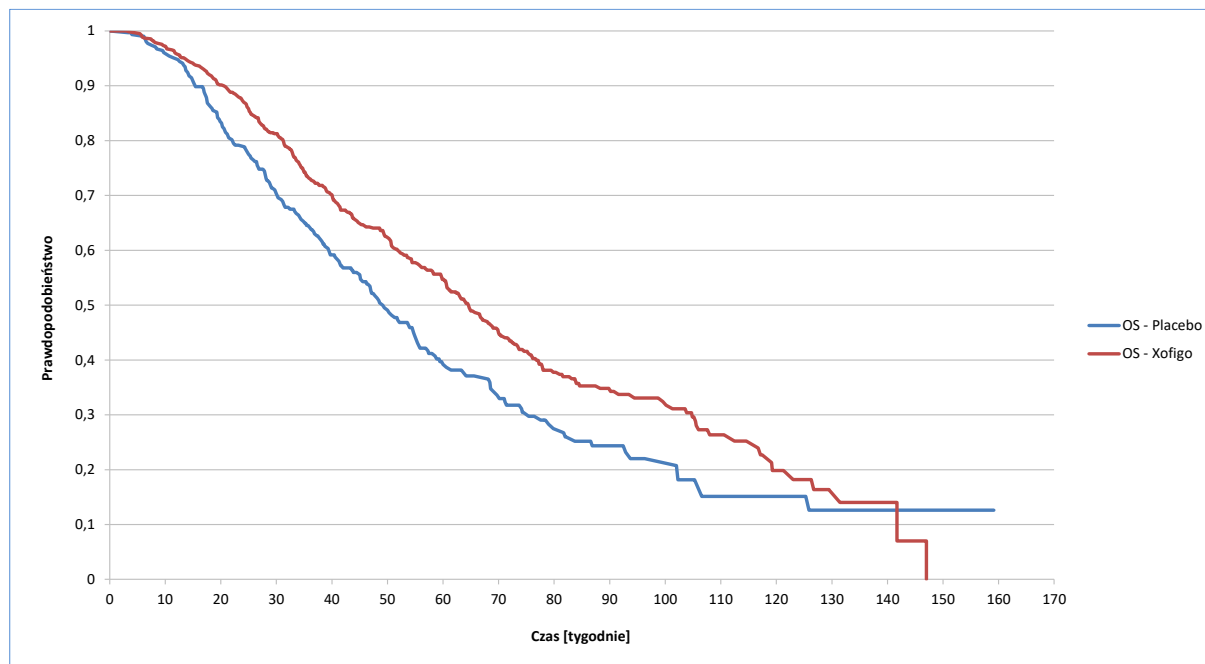
- identyfikator pacjenta,
- ramię leczenia (dichlorek radu-223 vs placebo),
- wyjściowy poziom ALP,
- aktualne użycie bisfosfonianów,
- wcześniejsze stosowanie docetakselu.

Dla populacji całkowitej badania, analizę wykonano w oparciu o model regresji Coxa ze stratyfikacją ze względu na całkowity poziom ALP, aktualne użycie bisfosfonianów oraz uprzednie stosowanie docetakselu. Analiza przeżycia dla podgrup ze względu na wcześniejsze użycie docetakselu została przeprowadzona bez wykorzystania analizy Coxa.

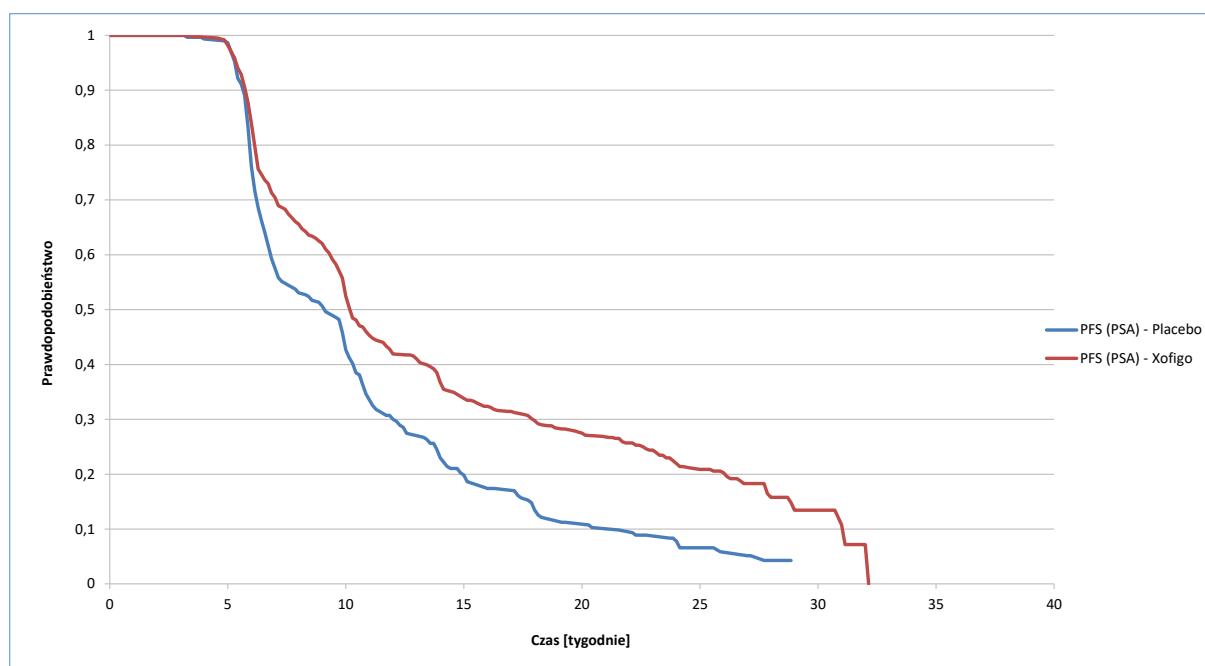
Należy zaznaczyć, że jakość danych dotyczących czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego była niska – proporcja pacjentów z cenzorowaną obserwacją wynosiła 67% w ramieniu Ra-223 i 62% w grupie placebo, co znacząco zmniejszało precyzję oszacowań TSRE. Wysoki odsetek obserwacji uciętych mógł wynikać z harmonogramu obserwacji w badaniu: ocena występowania zdarzeń kostnych była przeprowadzana co 2 miesiące w pierwszych 6 miesiącach, a następnie co 4 miesiące.

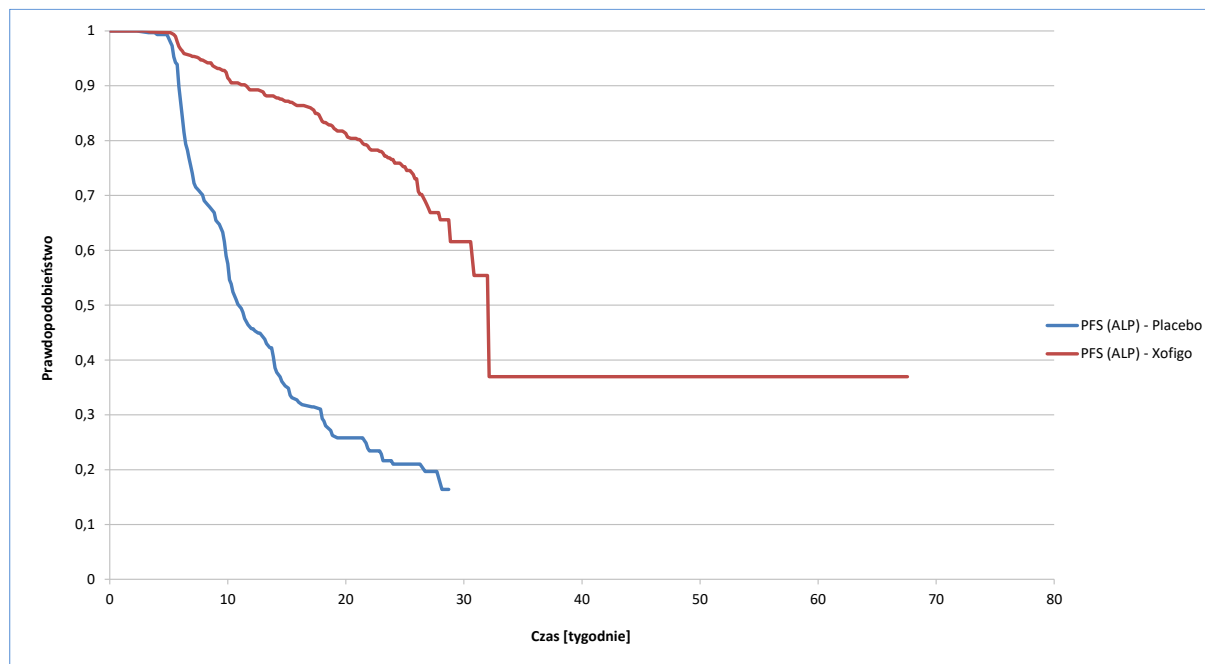
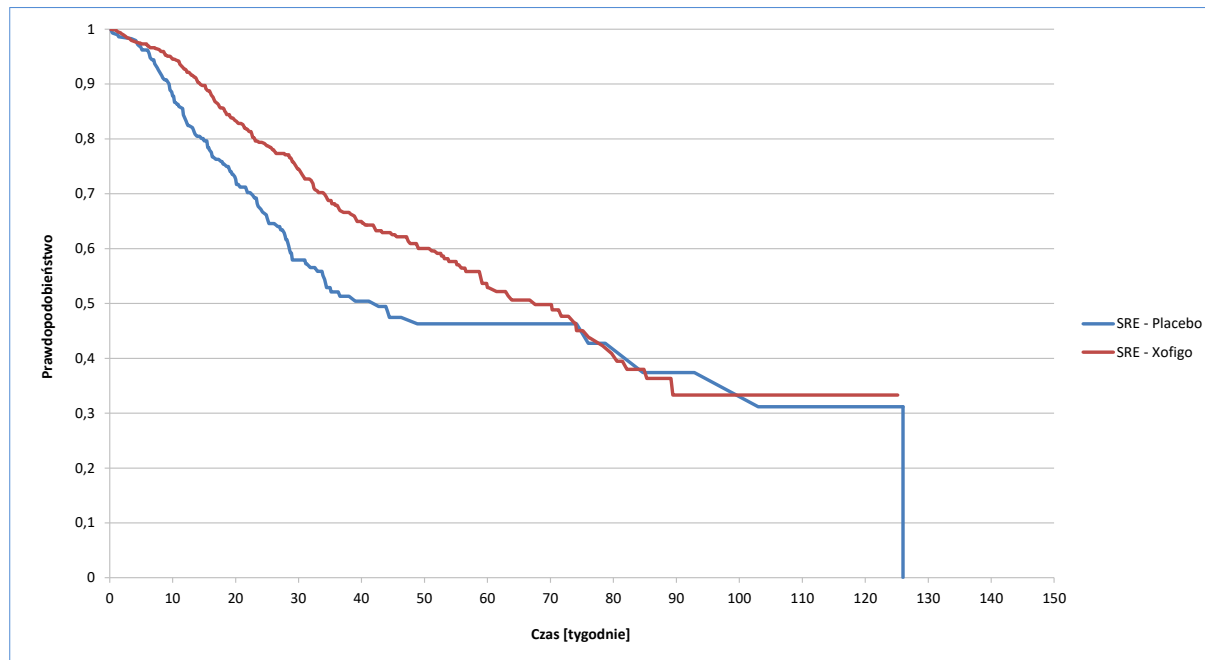
Na poniższych wykresach przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera OS, PFS (kolejno wg PSA i ALP) i TSRE dla populacji całkowitej badania *ALSYMPCA*. Estymatory K-M dla podgrup pacjentów: wcześniej leczonych docetakselem oraz uprzednio nieleczonych DOC zamieszczono w załączniku (zob. Załącznik 16.4).

Wykres 3. Estymator Kaplana-Meiera OS – badanie ALSYMPCA; populacja całkowita.



Wykres 4. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru PSA) – badanie ALSYMPCA; populacja całkowita.



Wykres 5. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru ALP) – badanie *ALSYMPCA*; populacja całkowita.Wykres 6. Estymator Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia SRE – badanie *ALSYMPCA*; populacja całkowita.

Dane empiryczne z badania *ALSYMPCA*, zobrazowane w postaci krzywych Kaplana-Meiera, ekstrapolowano następnie poza horyzont RCT poprzez dopasowanie funkcji parametrycznych. Szczegóły analizy przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

5.1.2 Dopasowanie parametrycznych modeli przeżycia

Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera rzadko osiągają wartość zero w horyzoncie badania klinicznego, dlatego pełne oszacowanie efektu zdrowotnego stosowanych interwencji wymaga ekstrapolacji krzywych na horyzont dożywności. Zalecaną metodę modelowania przeżycia stanowi dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do empirycznych danych z badania i użycie jej zarówno w okresie obserwacji badania, jak i w ekstrapolowanej części krzywej (*NICE DSU TSD14*).

Modelowanie przeżycia (OS, PFS wg PSA, PFS wg ALP) oraz czasu do wystąpienia pierwszego SRE w ramionach dichlorku radu-223 oraz placebo przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do danych empirycznych (indywidualnych danych z poziomu pacjenta - IPD) z badania *ALSYMPCA*, testując najczęściej wykorzystywane w analizach przeżycia modele: Weibulla, wykładniczy, Gompertza, log-logistyczny i logarytmiczno-normalny. Krzywe: wykładnicza, Weibulla i Gompertza są przykładami modeli proporcjonalnego hazardu. Modele te, jak również model log-logistyczny i logarytmiczno-normalny, należą także do klasy modeli „z przeskalowanym czasem przeżycia” (AFT z ang. *accelerated failure-time models*).

Szczegółowy opis parametryzacji modeli przeżycia przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 16.6).

Jakość dopasowania poszczególnych krzywych do danych empirycznych oceniono w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC), jak również wizualną ocenę wykresów krzywych: dopasowanych i estymatora Kaplana-Meiera.

W analizie ekonomicznej rozważano następujące populacje pacjentów:

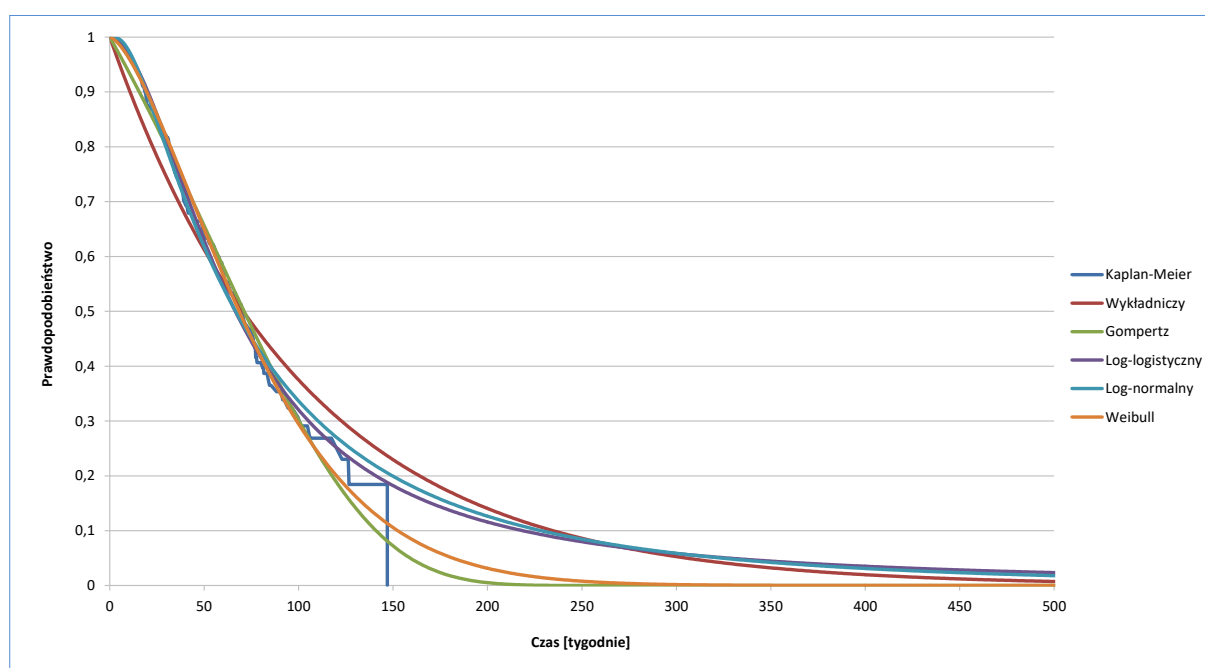
- w podgrupie chorych uprzednio leczonych docetakselem, komparator dla terapii Xofigo® stanowiło zastosowanie kabazytakselu (w skojarzeniu z prednizonem),
- w podgrupie pacjentów nie leczonych uprzednio docetakselem, Xofigo® porównywano z docetakselem (w skojarzeniu z prednizonem)
- w populacji całkowitej (bez względu na uprzednie stosowanie docetakselu), komparatorem dla Xofigo® było najlepsze leczenie objawowe (BSC).

W związku z powyższym, w ramieniu Xofigo® uwzględniono krzywe przeżycia z badania *ALSYMPCA* odpowiednio dla podgrupy nieleczonej wcześniej docetakselem (porównanie vs docetaksel), leczonej uprzednio docetakselem (porównanie vs kabazytaksel) i populacji całkowitej (porównanie vs BSC).

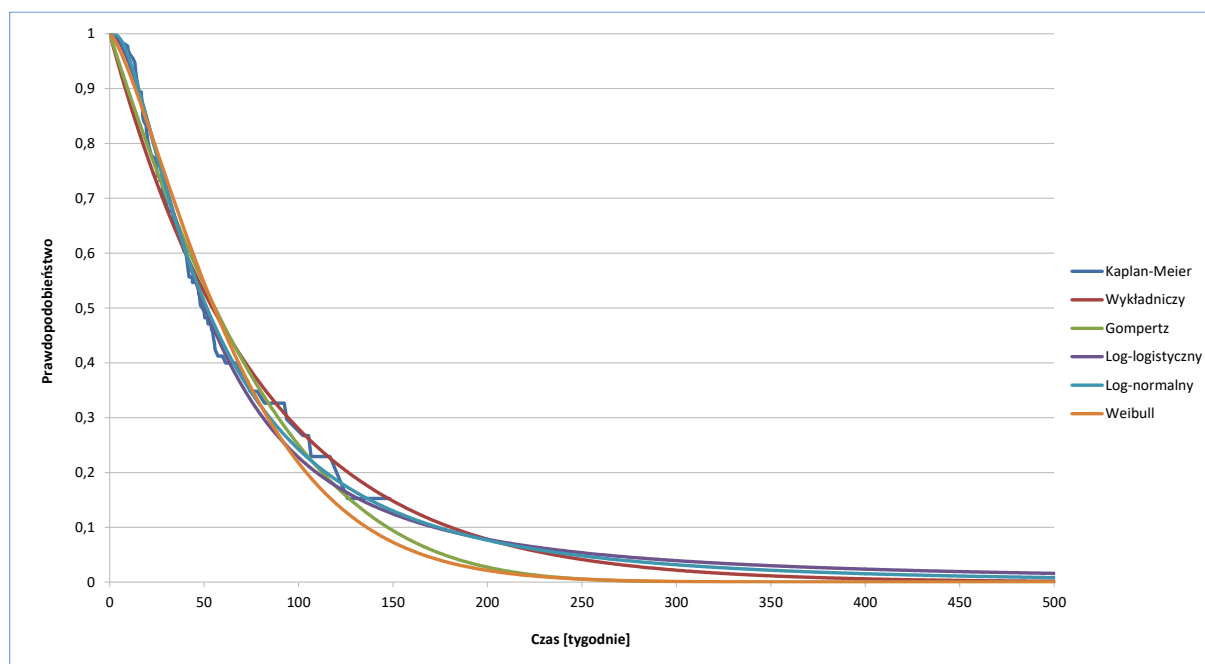
5.1.2.1 Populacja całkowita (dichlorek radu-223 vs BSC)

Na poniższych wykresach przedstawiono w postaci graficznej dopasowanie poszczególnych modeli parametrycznych przeżycia całkowitego (OS) do danych empirycznych (estymator Kaplana-Meiera) z badania *ALSYMPCA*, kolejno w ramieniu dichlorku radu (+ BSC) oraz w grupie leczenia wyłącznie objawowego (placebo + BSC), w podgrupie chorych nie stosujących uprzednio chemioterapii opartej na docetakselu.

Wykres 7. Dopasowanie parametrycznych krzywych OS do danych empirycznych z badania *ALSYMPCA*; populacja całkowita; ramię leczenia: dichlorek radu-223.

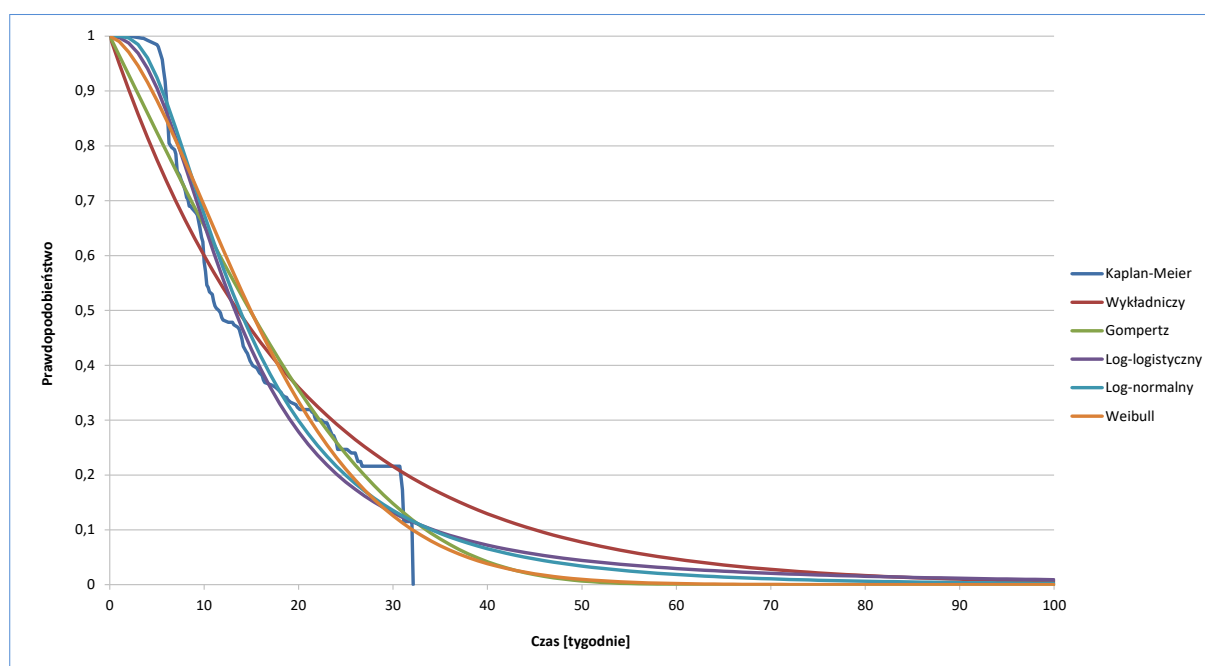


Wykres 8. Dopasowanie parametrycznych krzywych OS do danych empirycznych z badania *ALSYMPCA*; populacja całkowita; ramię leczenia: placebo.

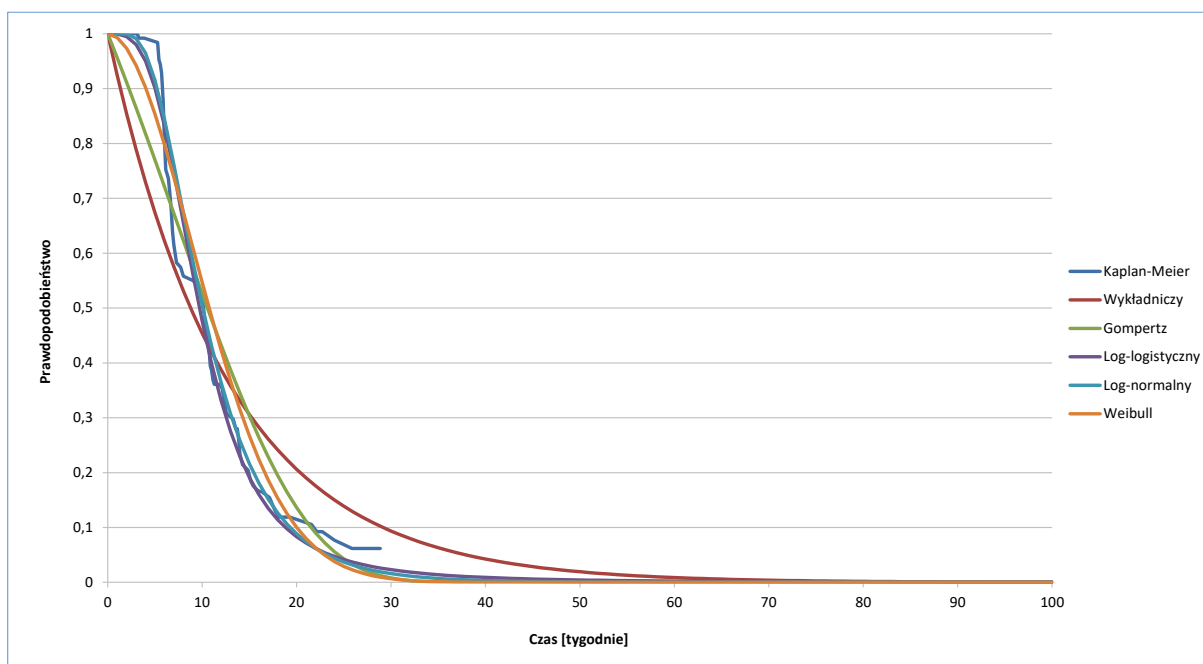


Dopasowanie krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównywanych grupach, kolejno według oceny progresji PSA i ALP, zobrazowano na poniższych wykresach.

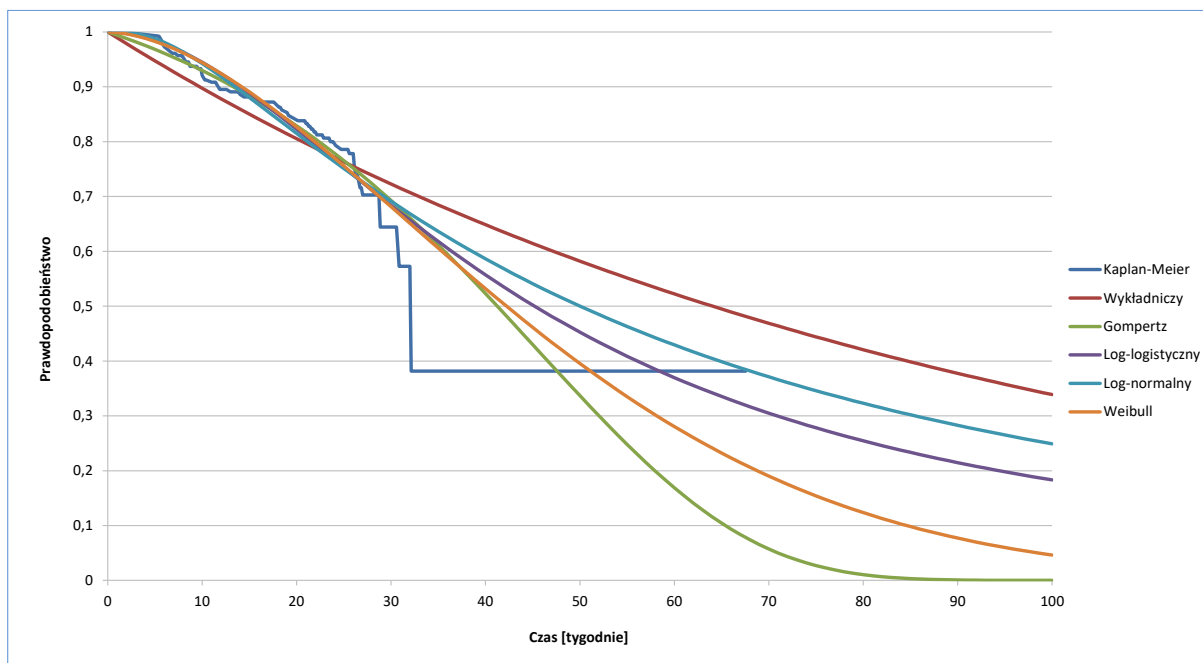
Wykres 9. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg PSA) do danych empirycznych z badania *ALSYMPCA*; populacja całkowita; ramię leczenia: dichlorek radu-223.



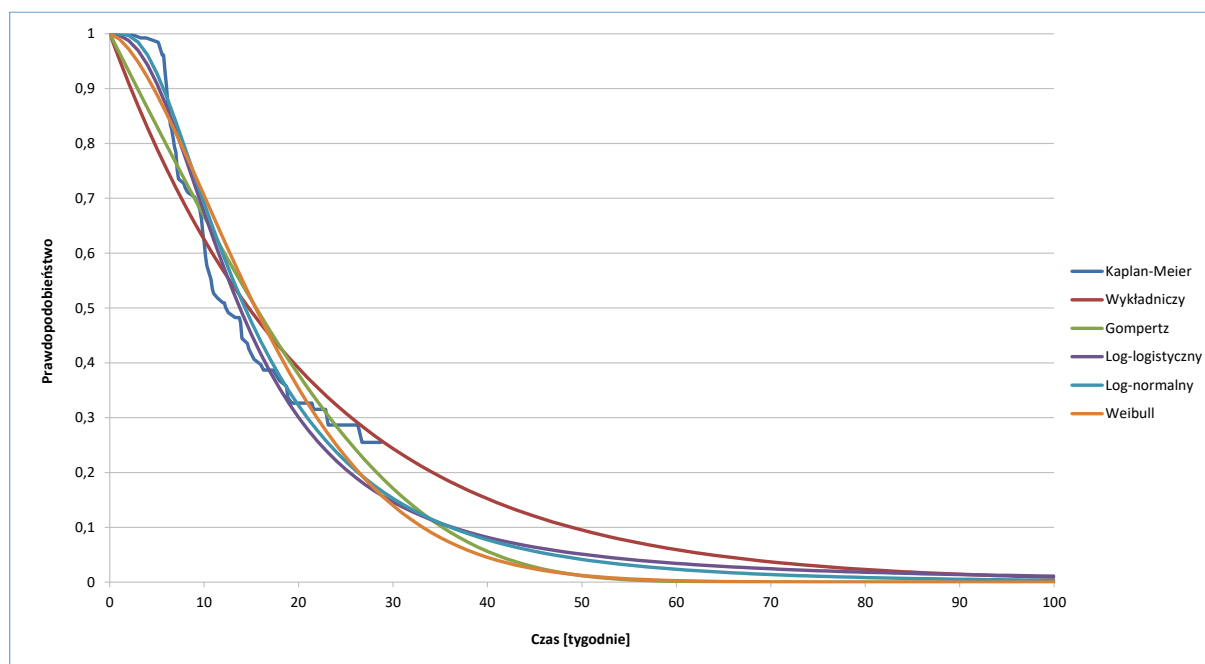
Wykres 10. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg PSA) do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja całkowita; ramię leczenia: placebo.



Wykres 11. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg ALP) do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja całkowita; ramię leczenia: dichlorek radu-223.

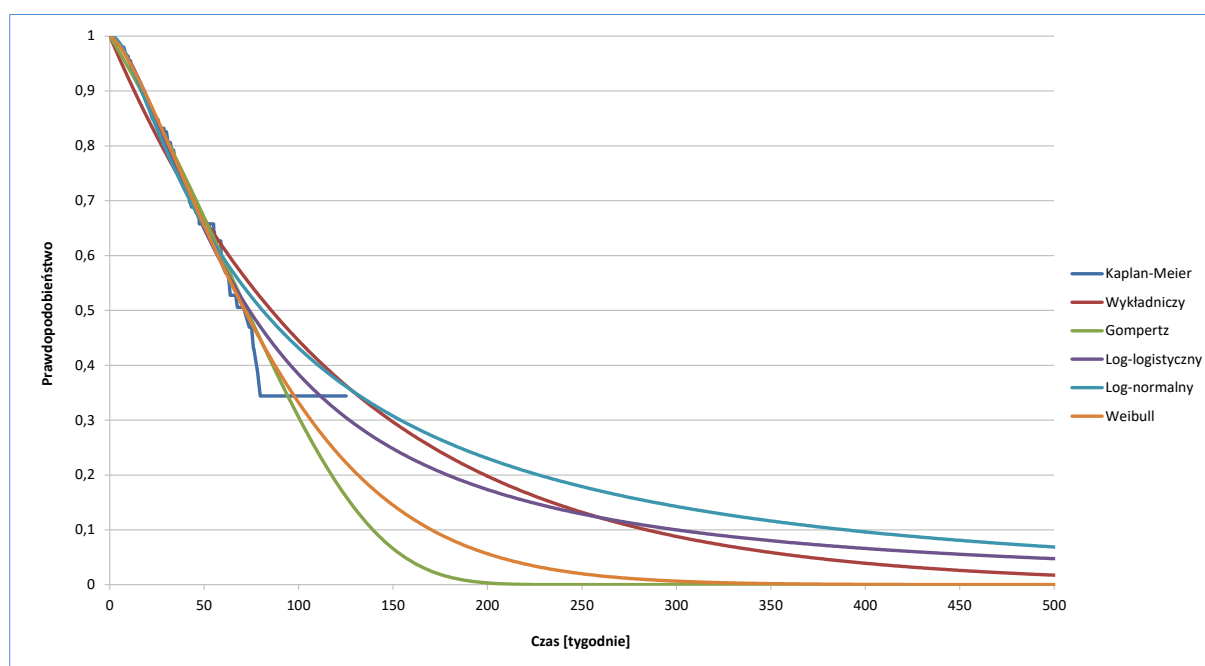


Wykres 12. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg ALP) do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja całkowita; ramię leczenia: placebo.



Analogiczne wykresy krzywych czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego w ramionach Xofigo® i placebo, zamieszczono na poniższych wykresach.

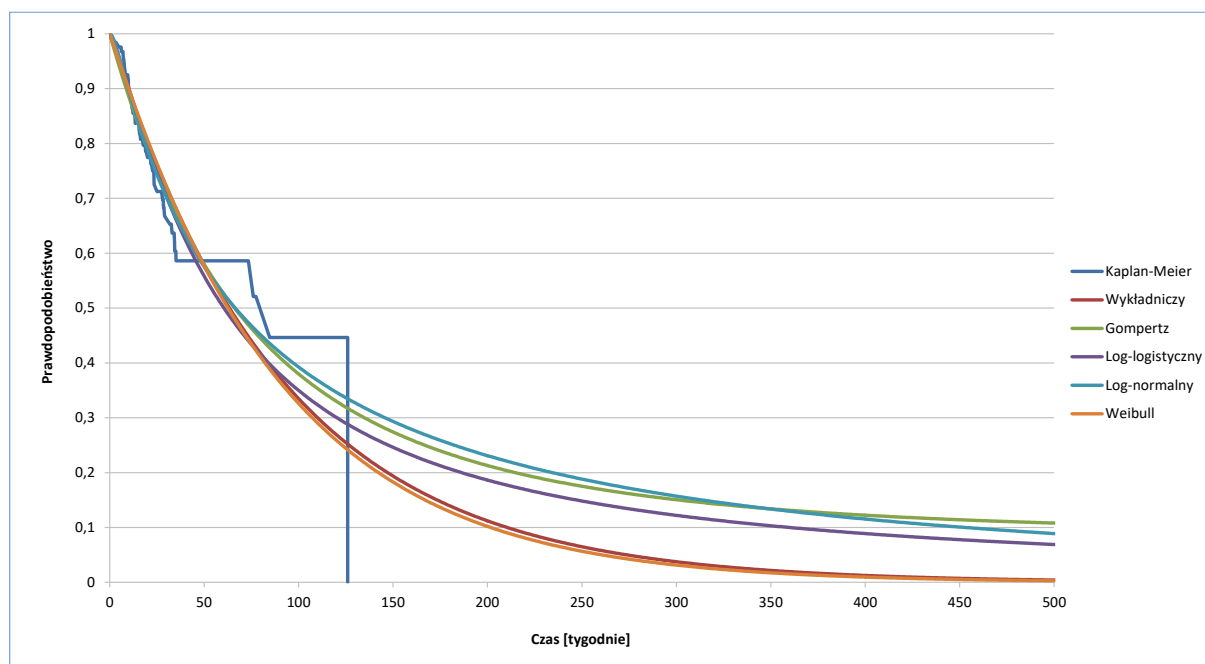
Wykres 13. Dopasowanie parametrycznych krzywych TSRE do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja całkowita; ramię leczenia: dichlorek radu-223.



Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Wykres 14. Dopasowanie parametrycznych krzywych TSRE do danych empirycznych z badania AL-SYMPCA; populacja całkowita; ramię leczenia: placebo.



Poza wizualną oceną wykresów krzywych, jakość dopasowania modeli przeżycia oceniono formalnie w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC). Wartości AIC poszczególnych modeli przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 16.5).

W większości przypadków najniższe wartości AIC, równoznaczne z najlepszym dopasowaniem modelu do danych, uzyskiwano dla funkcji log-normalnej (zob. Tabela 62-Tabela 65). Różnice w jakości dopasowania między modelami log-normalnym i log-logistycznym były generalnie niewielkie. Istotnie, modele te charakteryzują się zbliżonym kształtem, a wybór między nimi ma często znaczenie głównie praktyczne. Modele: Gompertza i wykładniczy w każdym przypadku cechowały się znacznie gorszą jakością dopasowania w porównaniu do pozostałych alternatyw.

Ostatecznie, w analizie podstawowej założono log-normalne krzywe przeżycia dla obu porównywanych ramion leczenia oraz wszystkich punktów końcowych (OS, PFS i TSRE), z uwagi na następujące przesłanki:

- spójność kształtu krzywych między poszczególnymi grupami i punktami końcowymi,
- zgodnie z zaleceniami NICE dotyczącymi modelowania przeżycia w analizach farmakoekonomicznych (*NICE DSU TSD14*), z uwagi na odmienną postać „ogonów” różnych typów krzywych, założenie różnych rozkładów czasu przeżycia (np. Weibulla dla grupy 1 i log-logistycznego dla grupy 2) dla

porównywanych grup nie jest zalecane i wymaga szczególnego uzasadnienia klinicznego i biologicznego (*NICE DSU TSD14*),

- w żadnym przypadku krzywa log-normalna nie była znacząco gorzej dopasowana od innych modeli,
- w każdym przypadku krzywa log-normalna była jedną z dwóch najlepiej dopasowanych.

W ramach analizy wrażliwości testowano inne modele o akceptowalnej jakości dopasowania: log-logistyczny i Weibulla. Pominięto natomiast modele Gompertza i wykładnicze, w przypadku których jakość dopasowania była znacząco gorsza w stosunku do pozostałych alternatyw.

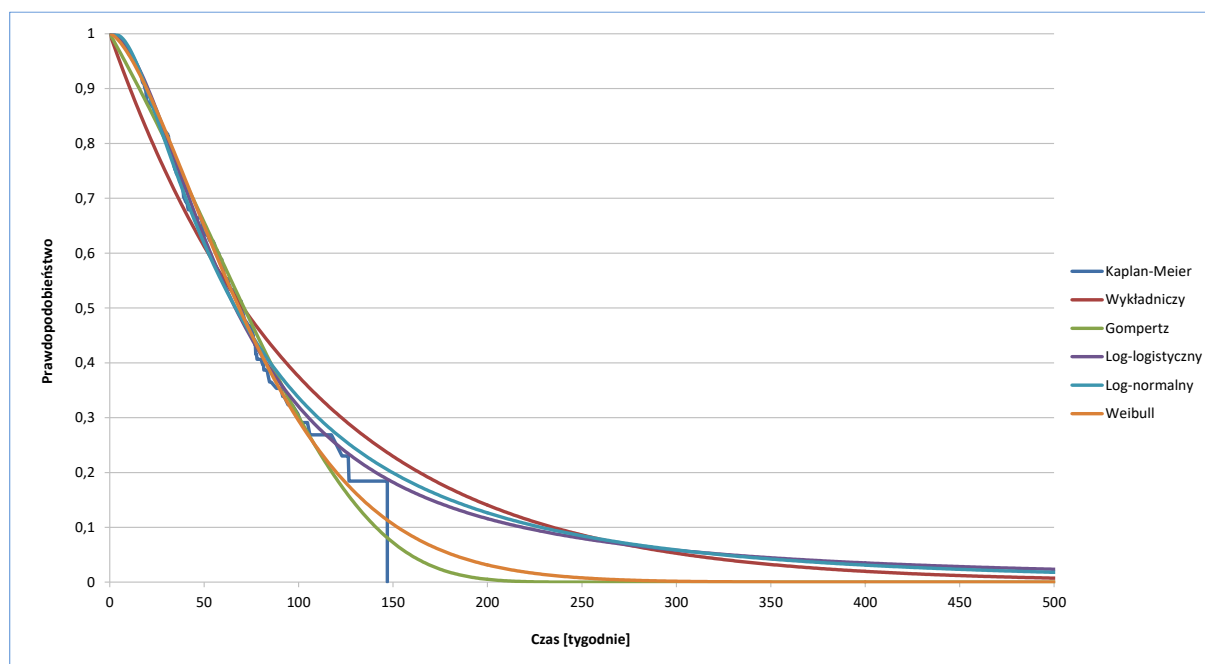
Parametry wykorzystanych krzywych zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 16.5).

W analizie podstawowej założono ocenę progresji biochemicznej choroby wg PSA, co jest zgodne z kryteriami kontynuacji terapii abirateronem w programie lekowym (zob. załącznik B.56. do *MZ 11/12/2023*), natomiast progresję definiowaną wg poziomu ALP rozważano w ramach analizy wrażliwości. Ponadto, zgodnie z założeniem modelu globalnego, w analizie nie rozważano wystąpienia wielokrotnych epizodów zdarzeń kostnych u jednego pacjenta, co należy uznać za założenie konserwatywne.

5.1.2.2 Populacja pacjentów nie leczonych uprzednio docetakselem (dichlorek radu-223 vs docetaksel)

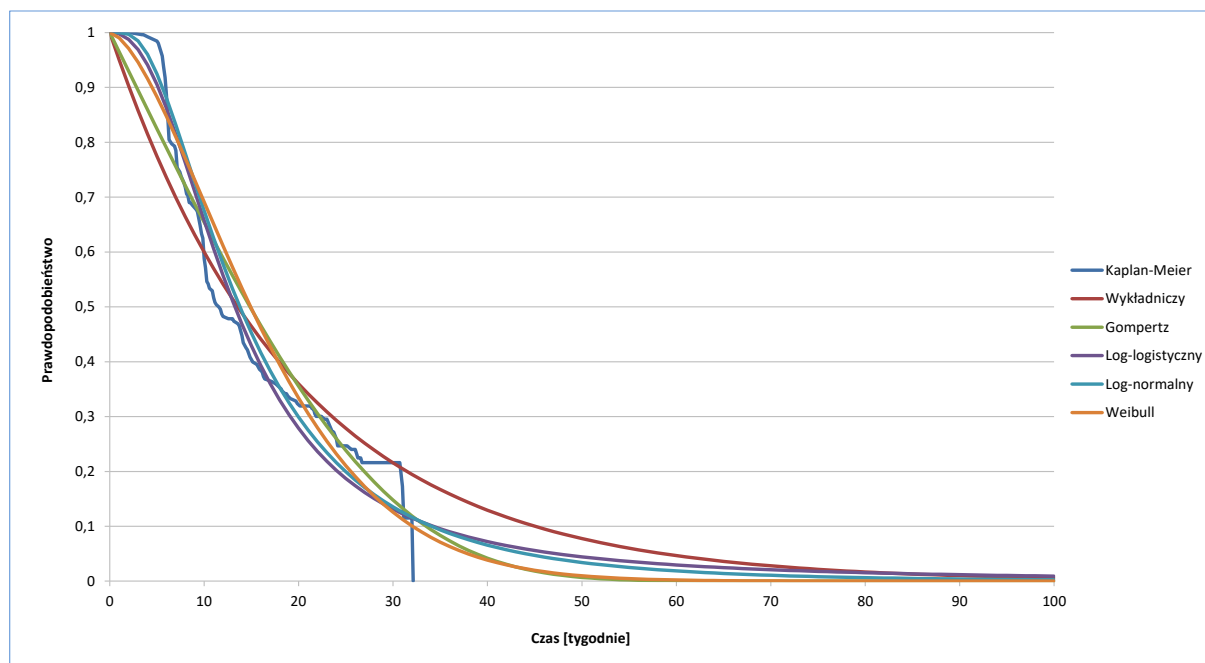
Na poniższym wykresie przedstawiono w postaci graficznej dopasowanie poszczególnych modeli parametrycznych przeżycia całkowitego (OS) do danych empirycznych (estymator Kaplana-Meiera) z badania *ALSYMPCA* w ramieniu dichloru radu (+ BSC), w podgrupie chorych nie stosujących uprzednio chemioterapii opartej na docetakselu.

Wykres 15. Dopasowanie parametrycznych krzywych OS do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOC; ramię leczenia: dichlorek radu-223.

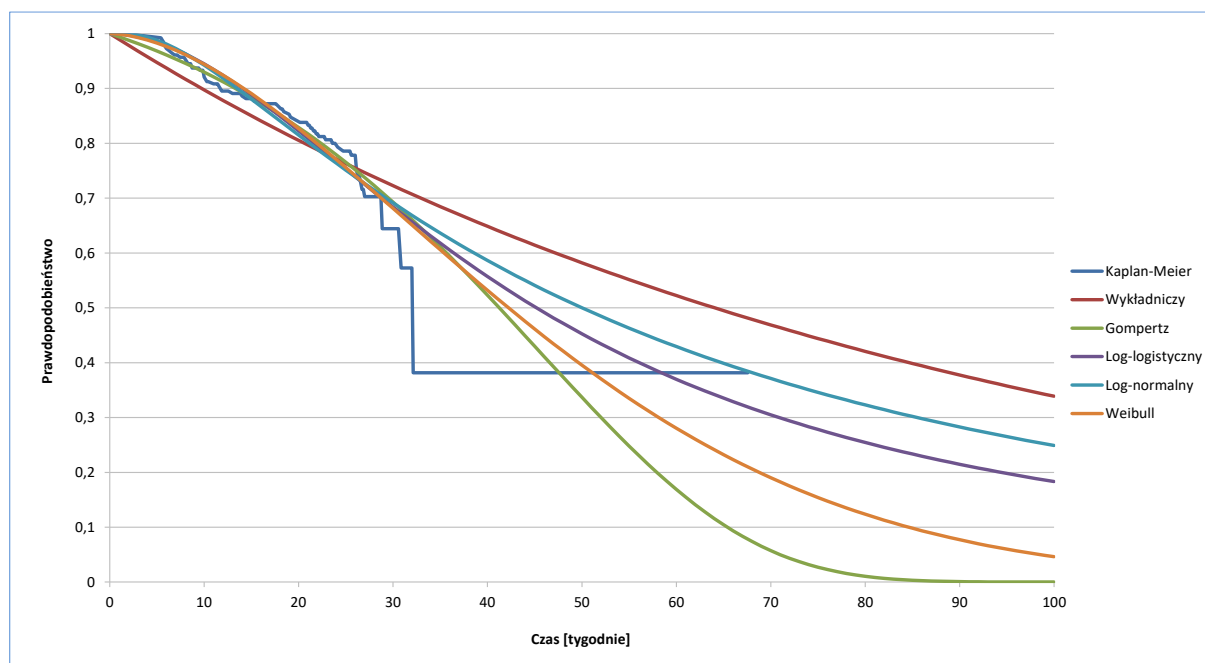


Dopasowanie krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównywanych grupach, kolejno według oceny progresji PSA i ALP, zobrazowano na poniższych wykresach.

Wykres 16. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg PSA) do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOC; ramię leczenia: dichlorek radu-223.

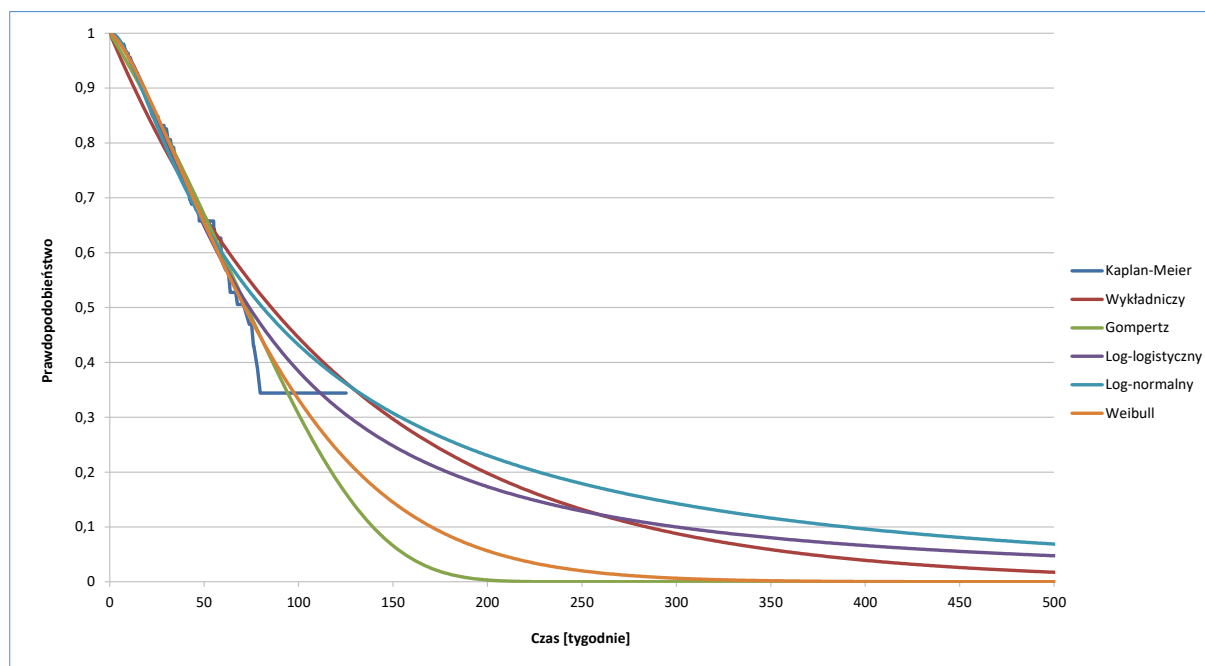


Wykres 17. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg ALP) do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOC; ramię leczenia: dichlorek radu-223.



Analogiczne wykresy krzywych czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego w ramionach Xofigo® i placebo, zamieszczono na poniższych wykresach.

Wykres 18. Dopasowanie parametrycznych krzywych TSRE do danych empirycznych z badania AL-SYMPCA; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOC; ramię leczenia: dichlorek radu-223.



Poza wizualną oceną wykresów krzywych, jakość dopasowania modeli przeżycia oceniono formalnie w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC). Wartości AIC poszczególnych modeli przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 16.5).

W większości przypadków najniższe wartości AIC, równoznaczne z najlepszym dopasowaniem modelu do danych, uzyskiwano dla funkcji log-normalnej (zob. Tabela 62-Tabela 65). Różnice w jakości dopasowania między modelami log-normalnym i log-logistycznym były generalnie niewielkie. Istotnie, modele te charakteryzują się zbliżonym kształtem, a wybór między nimi ma często znaczenie głównie praktyczne. Modele: Gomperta i wykładniczy w każdym przypadku cechowały się znacznie gorszą jakością dopasowania w porównaniu do pozostałych alternatyw.

Modele log-logistyczny i log-normalny nie mają własności proporcjonalnego hazardu (PH), co oznacza, że przyjmując jeden z ww. modeli dla ocenianej technologii i zakładając stałą wartość hazardu względnego zgonu między interwencją a komparatorem, krzywa przeżycia dla komparatora nie będzie miała rozkładu tego samego typu co krzywa dla interwencji (log-logistyczny/log-normalny). Porównanie Ra-

223 z chemioterapią w ramach analizy klinicznej opierało się głównie na oszacowaniu względnej redukcji zgonu w horyzoncie badań klinicznych (tj. wartości HR dla zgonu), zatem w celu zachowania tego samego rozkładu przeżycia dla porównywanych grup, jedyne opcjonalne krzywe przeżycia dla ww. porównania stanowiły modele o własności proporcjonalnego hazardu: Weibulla, Gompertza i wykładniczy. Spośród uwzględnionych modeli PH, model Weibulla charakteryzował się znacząco lepszym dopasowaniem od pozostałych testowanych alternatyw (Gompertza i wykładniczego, zob. Rozdział 16.5). W analizie podstawowej dla porównania terapii dichlorkiem radu-223 z docetakselem założono zatem krzywe Weibulla dla wszystkich punktów końcowych (OS, PFS i TSRE).

Jako potencjalne źródła danych nt. skuteczności dichlorku radu-222 względem chemioterapii rozważano następujące badania włączone do *AKL Xofigo 2024: PRECISE (Stattin 2023)*; badanie RWE oceniające skuteczność praktyczną Ra-223 względem standardowych terapii mCRPC, w tym CTH na różnych etapach leczenia) i *Caffo 2021* (badanie retrospektywne porównujące czas przeżycia całkowitego u pacjentów uprzednio leczonych docetakselem, którzy otrzymali następnie dalsze leczenie wydłużające przeżycie z zastosowaniem oraz bez zastosowania RA-223).

W analizie podstawowej, wartość hazardu względnego zgonu dla porównania docetakselu vs Xofigo przyjęto w wysokości 1,39 (tj. $1/0,72$, gdzie 0,72 – raportowany HR dla porównania Ra-223 vs terapia standardowa, gł. CTH; badanie *PRECISE; Stattin 2023*). W analizie wrażliwości testowano dodatkowo wartość HR z innego badania bez randomizacji włączonego do *AKL Xofigo 2024*, pozwalającego na przybliżoną ocenę Ra223 vs chemioterapia w populacji docelowej (HR = 0,73 dla Ra-223, tj. HR = 1,37 dla komparatora vs Ra-223).

Szczegółowe omówienie wykorzystanych źródeł przedstawiono w *AKL Xofigo 2024*.

Ze względu na brak danych umożliwiających porównanie Ra-223 z chemioterapią w ocenie przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych, w analizie założono konserwatywnie brak różnic między Xofigo a DOC dla ww. punktów końcowych (tj. wartości HR = 1), co oznacza, że krzywe PFS i TSRE dopasowane do ramienia użyto również dla strategii komparatora.

Tabela 2. Hazard względny (OS, PFS i TSRE) dla DOC vs Ra-223 (analiza podstawowa).

Krzywa przeżycia	Porównanie / ścieżka leczenia	HR (DOC vs Ra-223)	Źródło / założenie
OS	Ra-223 vs DOC	1,39	(1 / 0,72), gdzie 0,72 – HR Ra-223 vs komparator na etapie 3-4 linii leczenia); <i>Stattin 2023</i>

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Krzywa przeżycia	Porównanie / ścieżka leczenia	HR (DOC vs Ra-223)	Źródło / założenie
PFS	Niezależnie od ścieżki leczenia	1	Założenie własne
TSRE	Niezależnie od ścieżki leczenia	1	Założenie własne

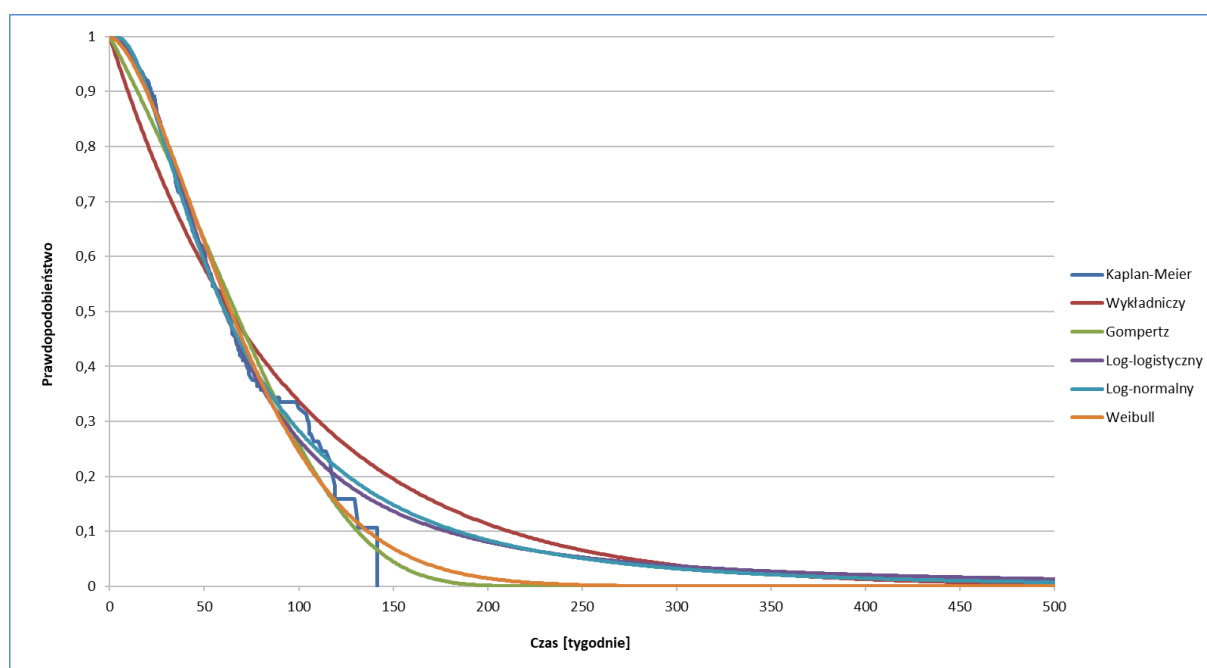
Parametry wykorzystanych krzywych zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 16.5).

W analizie podstawowej założono ocenę progresji biochemicznej choroby wg PSA, co jest zgodne z oceną progresji w programie B.56, natomiast progresję definiowaną wg poziomu ALP rozważano w ramach analizy wrażliwości. Ponadto, zgodnie z założeniem modelu globalnego, w analizie nie rozważano wystąpienia wielokrotnych epizodów zdarzeń kostnych u jednego pacjenta, co należy uznać za założenie konserwatywne.

5.1.2.3 Populacja pacjentów uprzednio leczonych docetakselem (dichlorek radu-223 vs kabazytaksel + prednizon)

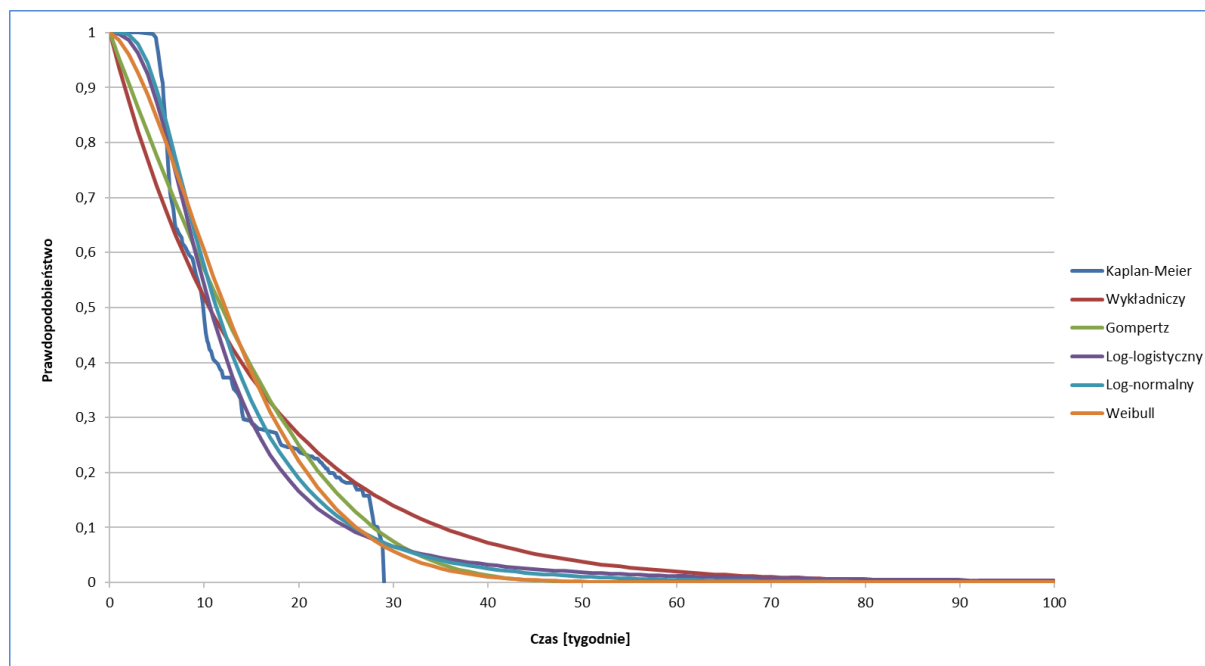
Na poniższym wykresie przedstawiono w postaci graficznej dopasowanie poszczególnych modeli parametrycznych przeżycia całkowitego (OS) do danych empirycznych (estymator Kaplana-Meiera) z badania *ALSYMPCA* w ramieniu dichloreku radu (+ BSC), w podgrupie chorych stosujących uprzednio chemioterapię opartą na docetakselu.

Wykres 19. Dopasowanie parametrycznych krzywych OS do danych empirycznych z badania *ALSYMPCA*; populacja chorych wcześniej leczonych DOC; ramię leczenia: dichlorek radu-223.

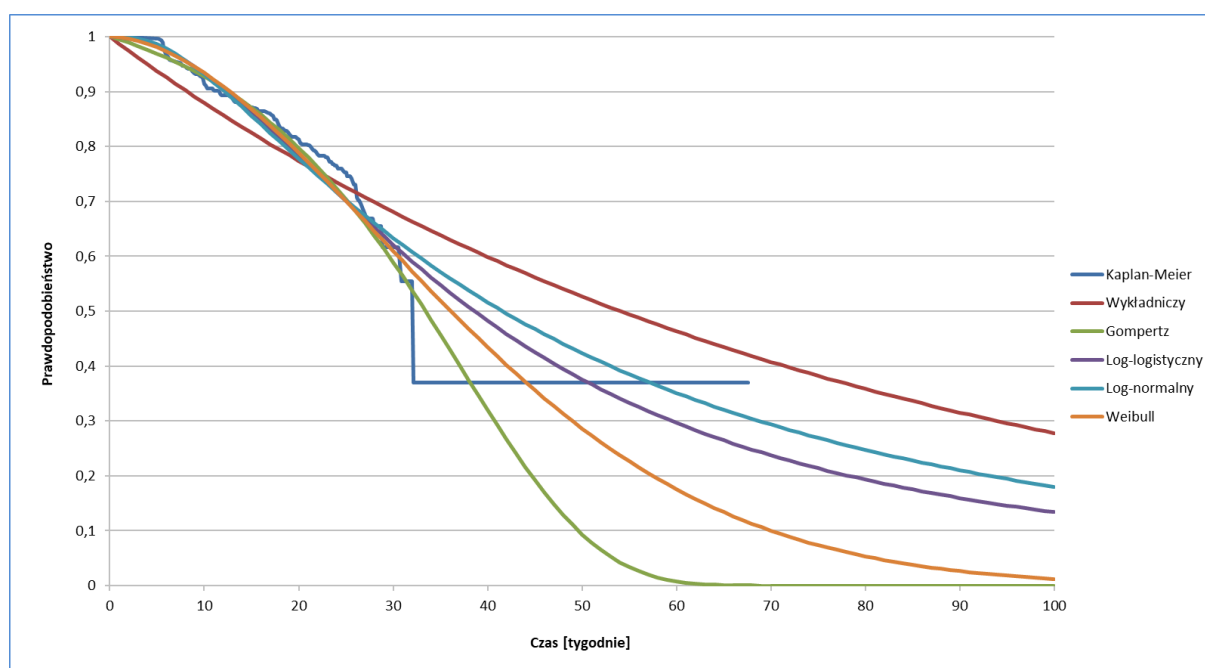


Dopasowanie krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównywanych grupach, kolejno według oceny progresji PSA i ALP, zobrazowano na poniższych wykresach.

Wykres 20. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg PSA) do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych wcześniej leczonych DOC; ramię leczenia: dichlorek radu-223.

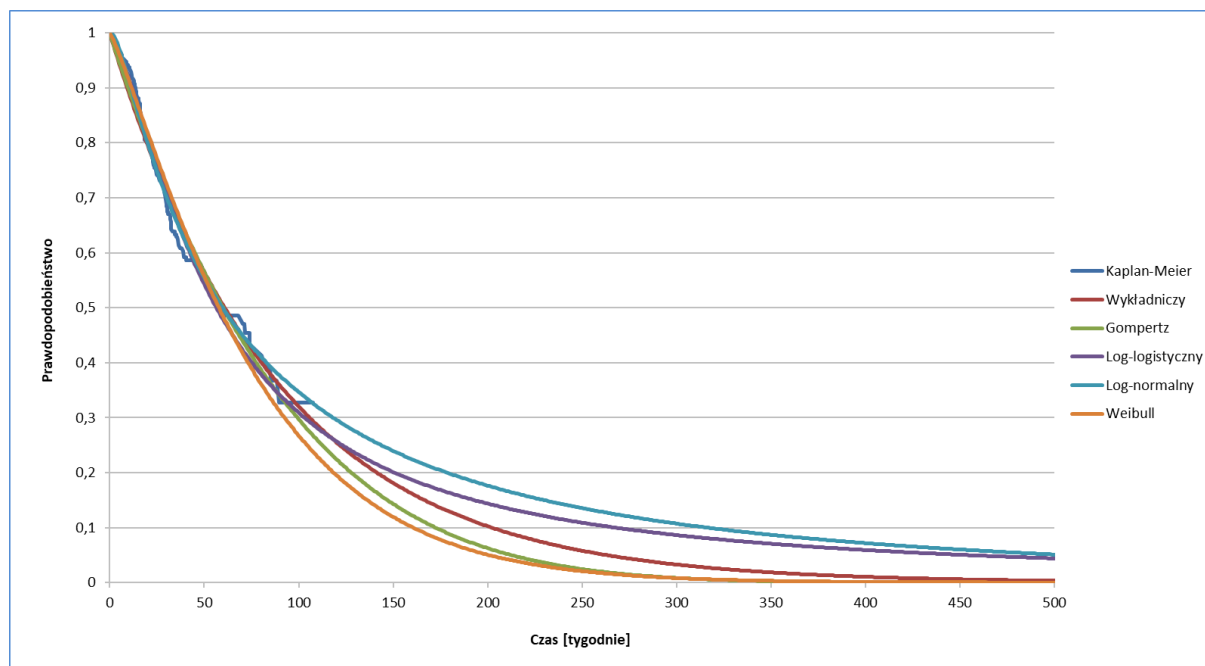


Wykres 21. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg ALP) do danych empirycznych z badania ALSYMPCA; populacja chorych wcześniej leczonych DOC; ramię leczenia: dichlorek radu-223.



Analogiczne wykresy krzywych czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego w ramionach Xofigo® i placebo, zamieszczono na poniższych wykresach.

Wykres 22. Dopasowanie parametrycznych krzywych TSRE do danych empirycznych z badania AL-SYMPCA; populacja chorych wcześniej leczonych DOC; ramię leczenia: dichlorek radu-223.



Poza wizualną oceną wykresów krzywych, jakość dopasowania modeli przeżycia oceniono formalnie w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC). Wartości AIC poszczególnych modeli przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 16.5).

Z analogicznych powodów jak dla porównania z DOC (zob. Rozdział 5.1.2.2), porównanie dichlorku radu-223 z kabazytakselem przeprowadzono z założeniem stałego hazardu względnie CAB vs Ra-223, co implikowało założenie w modelu krzywych przeżycia o rozkładzie Weibulla.

Jako potencjalne źródła danych nt. skuteczności dichlorku radu-222 względem chemioterapii rozważano następujące badania włączone do AKL Xofigo 2024: *PRECISE* (Stattin 2023; badanie RWE oceniające skuteczność praktyczną Ra-223 względem standardowych terapii mCRPC, w tym CTH na różnych etapach leczenia) oraz *Caffo 2021* (badanie retrospektywne porównujące czas przeżycia całkowitego u pacjentów uprzednio leczonych docetakselem, którzy otrzymali następnie dalsze leczenie wydłużające przeżycie z zastosowaniem oraz bez zastosowania Ra-223).

W analizie podstawowej, wartość hazardu względnego zgonu dla porównania kabazytakselu vs Xofigo przyjęto w wysokości 1,39 (tj. $1/0,72$, gdzie 0,72 – raportowany HR dla porównania Ra-223 vs terapia standardowa, gł. CTH; badanie *PRECISE; Stattin 2023*). W analizie wrażliwości testowano wartość HR z badania *Caffo 2021* (HR = 0,73 dla Ra-223, tj. HR = 1,37 dla komparatora vs Ra-223).

Szczegółowe omówienie wykorzystanych źródeł przedstawiono w *AKL Xofigo 2024*.

Ze względu na brak danych umożliwiających porównanie Ra-223 z chemioterapią w ocenie przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych, w analizie założono konserwatywnie brak różnic między Xofigo a CAB dla ww. punktów końcowych (tj. wartości HR = 1), co oznacza, że krzywe PFS i TSRE dopasowane do ramienia użyto również dla strategii komparatora.

Tabela 3. Hazard względny (OS, PFS i TSRE) dla CAB vs Ra-223 (analiza podstawowa).

Krzywa przeżycia	HR (CAB vs Ra-223)	Źródło / założenie
OS	1,39	(1 / 0,72), gdzie 0,72 – HR Ra-223 vs komparator na etapie 3-4 linii leczenia); <i>Stattin 2023</i>
PFS	1	Założenie własne
TSRE	1	Założenie własne

Parametry wykorzystanych krzywych zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 16.5).

W analizie podstawowej założono ocenę progresji biochemicznej choroby wg PSA, zgodnie z oceną progresji w programie B.56 (*MZ 11/12/2023*), natomiast progresję definiowaną wg poziomu ALP rozważano w ramach analizy wrażliwości. Ponadto, zgodnie z założeniem modelu globalnego, w analizie nie rozważano wystąpienia wielokrotnych epizodów zdarzeń kostnych u jednego pacjenta, co należy uznać za założenie konserwatywne.

5.2 Czas trwania leczenia porównywanymi interwencjami

Dane dotyczące ekspozycji na ocenianą interwencję w badaniu *ALSYMPCA* przedstawiono w poniższej tabeli (dane niepublikowane, przedstawione w protokole badania: *Algeta ASA Protocol: BC1-06*).

Tabela 4. Średnia liczba iniekcji Ra-223 na podstawie badania klinicznego *ALSYMPCA*.

Parametr	Dichlorek radu-223	Placebo
Liczebność populacji (n)	600	301
Średnia liczba iniekcji	5,1	4,5

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Parametr	Dichlorek radu-223	Placebo
SD liczby iniekcji	1,45	1,74
Mediana liczby iniekcji	6,0	5,0
Zakres liczby iniekcji (min – max)	1 – 6	1 – 6

Średnia liczba iniekcji produktu Xofigo® wyniosła 5,1, przy czym maksymalną liczbę 6 podań otrzymało 63% pacjentów.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego, leczenie produktem Xofigo® trwa do czasu podania wszystkich 6 dawek leku lub do podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy. Z uwagi na spójność schematów dawkowania oraz maksymalnej liczby podań Ra-223 w programie oraz w badaniu RCT, w analizie podstawowej przyjęto średnią liczbę iniekcji Xofigo® w programie równą 5,1.

W analizie wrażliwości przyjęto średnią liczbę podań Xofigo w ramach programu B.56 (w okresie, kiedy Ra-223 był objęty refundacją). Na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ obliczono, że od momentu wprowadzenia produktu Xofigo do programu B.56 (listopad 2017) do końca 2022 r., leczeniem Ra-223 objętych zostało 894 unikalnych pacjentów, a łączny czas pozostawania na leczeniu wynosił 3 569 miesięcy, tj. średnio przez 4 miesiące. Na tej podstawie w AW przyjęto, że w ramach obecnie refundowanego wskazania (po NHA i CTH na etapie mCRPC), średnia liczba podań Ra-223 wynosi 4. Przyjęta wartość (4 podania) jest niższa od przyjętej w analizie podstawowej (5,1 podań), jednak należy mieć na uwadze, że wnioskowane wskazania refundacyjne umożliwią wprowadzenie Xofigo na wcześniejszym etapie choroby, co zwiększy szanse na wydłużenie leczenia (pacjenci stosujący Xofigo w dotychczasowych wskazaniach refundacyjnych (po zastosowaniu NHA i CTH na etapie mCRPC byli włączani na leczenie w gorszym stanie sprawności przez co mieli mniejsze szanse otrzymać pełne 6 cykli leczenia). Niemniej jednak, podstawową liczbę podań można uznać za konserwatywną.

Średni czas stosowania chemioterapii przyjęto na poziomie mediany liczby cykli w badaniach RCT, odpowiednio: 9,5 cykli DOC na podstawie badania *TAX327 (Tannock 2004)* i 6 cykli kabazytakselu na podstawie badania *TROPIC (de Bono 2010)*.

Przyjęte założenia podstawowe zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Średni czas stosowania porównywanych interwencji.

Interwencja	Czas trwania terapii (cykle)	Czas trwania terapii (tyg.)	Źródło
Dichlorek radu-223	5,1 iniekcji (cykli 28-dn.)	20,4	<i>Algeta ASA Protocol: BC1-06</i>

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Interwencja	Czas trwania terapii (cykle)	Czas trwania terapii (tyg.)	Źródło
Docetaksel	9,5 (cykli 21-dn.)	28,5	Tannock 2004
Kabazytaksel	6,0 (cykli 21-dn.)	18	De Bono 2010

Leczenie z zastosowaniem dichloru radu-223 stanowi terapię dodaną do najlepszego postępowania objawowego, co oznacza, że w każdym ramieniu modelu i w każdym cyklu doliczono koszty BSC. W ramionach DOC i CAB, w każdym cyklu podawania CTH doliczono koszt doustnego kortykosteroidu (prednizonu).

5.3 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie uwzględniono koszty oraz redukcję użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3. i 4. Zgodnie z założeniami modelu globalnego uwzględniono najczęściej występujące oraz istotne klinicznie AE. Tygodniowe prawdopodobieństwa występowania poszczególnych AEs obliczono na podstawie: ogólnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu *ALSYMPCA* (Xofigo i BCS), ryzyka względnego wystąpienia AEs względem Ra-223 pochodzącego z metaanalizy sieciowej wykonanej przez autorów modelu globalnego (kabazytaksel; docetaksel) oraz średniego czasu trwania leczenia (zob. Rozdział 5.2). Prawdopodobieństwa poszczególnych zdarzeń przedstawia Tabela 6.

Tabela 6. Tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania porównywanych interwencji.

Zdarzenie niepożądane	Tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia AE			
	Dichlorek radu-223	BSC *	Docetaksel	Kabazytaksel
Neutropenia	0,11%	0,03%	0,01%	0,05%
Gorączka neutropeniczna	0,01%	0,02%	0,01%	0,06%
Zmęczenie	0,20%	0,30%	0,17%	0,28%
Nudności	0,08%	0,08%	0,05%	0,43%
Wymioty	0,08%	0,12%	0,06%	1,49%
Anemia	0,66%	0,68%	0,90%	0,82%
Małopłytkowość	0,32%	0,10%	0,05%	0,14%
Bóle kości	1,14%	1,44%	0,44%	0,28%
Biegunka	0,07%	0,08%	0,28%	1,23%

* w obliczeniach dla BSC założono czas trwania leczenia na poziomie dichloru radu (5,1 cykli 28-dn., tj. 20,4 tyg.)

Ryzyko wystąpienia AEs w modelu uwzględniano w okresie stosowania porównywanych interwencji (20,4 tyg. – Xofigo i BCS; 28,5 tyg. – docetaksel; 18 tyg. – kabazytaksel)

5.4 Zdarzenia związane z układem kostnym (SRE)

Przerzuty do kości mają kluczowe znaczenie w przebiegu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, stanowiąc jedną z głównych przyczyn występowania zdarzeń związanych ze układem kostnym (z ang. *Skeletal-Related Events*, SRE). Występujące w tym procesie złamania kręgow, deformacje i złamania patologiczne, kompresja rdzenia kręgowego, konieczność dodatkowych radioterapii oraz zabiegi chirurgiczne generują dodatkowe koszty oraz obniżenie jakości życia chorych.

Zdarzenia kostne definiowano w badaniu *ALSYMPCA* jako:

- 25% wzrost wskaźnika nasilenia bólu w porównaniu do wartości wyjściowej po 15 dniach (podczas pierwszych 16 tygodni trwania badania),
- zwiększenie zużycia środków przeciwbólowych, wzrost definiowany jest jako zmiana do wyższego poziomu, lub $\geq 50\%$ wzrost spożycia silnych opioidów, w czasie pierwszych 2 tygodni po pierwszej iniekcji,
- objawy neurologiczne będące następstwem manifestacji RGK ze strony układu kostno-szkieletowego,
- nowe złamania patologiczne (kręgosłupa i inne),
- ortopedyczne interwencje chirurgiczne związane z przebiegiem raka gruczołu krokowego;
- kolejna radioterapia mająca na celu łagodzenie bólów kostnych,
- zastosowanie radioizotopów do łagodzenia nowych symptomów zdarzeń kostnych;
- zastosowanie kortykosteroidów do łagodzenia bólów kostnych,
- zastosowanie chemioterapii, bisfosfonianów lub terapii hormonalnej do leczenia progresji choroby układu kostno-szkieletowego.

Mediana czasu do pierwszego zdarzenia związanego ze układem kostnym w populacji otrzymującej dichlorek radu-223 wyniosła 15,6 miesiąca, natomiast w podgrupie otrzymującej placebo była równa 9,8 miesiąca. Częstość jakiegokolwiek epizodu SRE w modelu wyznaczano w oparciu o przebieg krzywych czasu do wystąpienia zdarzenia kostnego (zob. Rozdział 5.1), natomiast strukturę występowania poszczególnych rodzajów SRE wyznaczano w oparciu o dane z badania *ALSYMPCA* (Ra-223; placebo); dane przedstawiono w poniższej tabeli. Ze względu na brak danych dotyczących występowania SRE dla

chemioterapii, w analizie założono, że rozkład poszczególnych zdarzeń w ramionach docetakselu i kabazytakselu jest taki jak w ramieniu Ra-223.

Tabela 7. Struktura występowania poszczególnych SRE w czasie terapii dichlorkiem radu-223 oraz BSC (CSR Xofigo).

SRE	BSC (n = 307)		Ra-223 (n = 614)	
	Liczba zdarzeń	Udział w łącznej liczbie SRE	Liczba zdarzeń	Udział w łącznej liczbie SRE
Patologiczna złamania kości	12	9,92%	25	12,08%
Kompresja rdzenia kręgowego	14	11,57%	16	7,73%
Radioterapia	95	78,51%	164	79,23%
Zabieg chirurgiczny	0	0,00%	2	0,97%
Łącznie	121	100%	207	100%

Przedstawiona struktura udziałów poszczególnych rodzajów zdarzeń w łącznej liczbie SRE posłużyła jako wagi do obliczania średniego kosztu leczenia epizodu oraz średniej utraty użyteczności związanej z występowaniem zdarzeń kosztnych.

5.5 Dalsze linia aktywnego leczenia po progresji

Strukturę dalszego leczenia w zależności od populacji i interwencji oparto na następujących założeniach:

- Odsetek pacjentów otrzymujących dalsze linie leczenia zaczerpnięto z badania RWE *Sartor 2022*, zgodnie z którym 49% pacjentów leczonych Xofigo (po uprzednim zastosowaniu NHA) w warunkach rzeczywistej praktyki otrzymuje dalszą aktywną terapię przeciwnowotworową; średnia liczba linii leczenia u tych pacjentów wyniosła 1,56 (0,77 wliczając chorych bez dalszych linii leczenia); wyniki badania *Sartor 2022*, wskazujące że ok. 50% pacjentów otrzymuje dalszą linię leczenia mCRPC, są spójne z innymi danymi RWE (*George 2020, Shore 2021*).
- Dla porównania Xofigo z docetakselem (populacja nie leczona uprzednio DOC) założono, że chorzy po niepowodzeniu Ra-223 mogą otrzymać chemioterapię (docetaksel i w następnej kolejności kabazytaksel), natomiast dalsze leczenie po niepowodzeniu docetakselu dalszą linię leczenia może stanowić kabazytaksel.
- Zgodnie ze wskazaniami do stosowania kabazytakselu w programie B.56, porównanie z CAB dotyczy populacji uprzednio leczonej docetakselem, zatem na tym etapie leczenia jako dalszą linię rozpatrywano jedynie CAB (po Xofigo) i wyłączną BSC (po kabazytakselu).

- Porównanie z BSC jest zasadne przede wszystkim w populacji, w której aktualnie nie są już dostępne inne opcje aktywnego leczenia, tj. w populacji po zastosowaniu NHA, DOC i CAB lub z przeciwwskazaniami do CTH. W związku z tym, w obu ramionach leczenia nie uwzględniano możliwości dalszej aktywnej terapii (stosowanie wyłącznie BSC).

Odsetki pacjentów stosujących dalsze leczenie po progresji dla poszczególnych porównań przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Struktura dalszych linii leczenia.

Terapia	Dalsza linia leczenia	Odsetek stosujących
Ra-223 vs DOC		
Ra-223	Docetaksel	49%
	Kabazytaksel	28%
Docetaksel	Kabazytaksel	49%
Ra-223 vs CAB		
Ra-223	Kabazytaksel	49%
Kabazytaksel	BSC (brak aktywnego leczenia)	100%
Ra-223 vs BSC		
Ra-223	BSC (brak aktywnego leczenia)	100%
BSC	BSC (brak aktywnego leczenia)	100%

Schematy dawkowania leków i czas trwania dalszych linii leczenia opisano w Rozdziale 6.6.

6 Analiza kosztów i zużytych zasobów

W analizie uwzględniono następujące składowe bezpośrednich kosztów leczenia mCRPC z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego):

- Koszty porównywanych interwencji:
 - leczenie aktywne (dichlorek radu-223; docetaksel; kabazytaksel);
 - najlepsze leczenie objawowe – BSC (m.in. analogi LHRR, bisfosfoniary, leki przeciwbólowe, radioterapia);
- koszty podania interwencji;
- koszty diagnostyki i monitorowania choroby przed i po progresji choroby;
- koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia;

- koszty leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym (SRE);
- koszty dalszych linii aktywnego leczenia (dichlorek radu-223; docetaksel; kabazytaksel);
- koszty opieki paliatywnej schyłku życia.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia. W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 r. (*MZ 11/12/2023*);
- Komunikat DGL z dnia 22-01-2024 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2023 r. (*DGL 22/01/2024*)
<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8547.html>
- Zarządzenie nr 7/2024/DGL z dnia 24-01-2024 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (*NFZ 7/2024/DGL*);
- Zarządzenie Nr 10/2024/DGL z dnia 26-01-2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (*NFZ 10/2024/DGL*);
- Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ z dnia 03-01-2022 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (*NFZ 1/2022/DSOZ*);
- Zarządzenie nr 142/2023/DSOZ z dnia 02-10-2023 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (*NFZ 142/2023/DSOZ*);
- Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ z dnia 30-03-2023 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (*NFZ 57/2023/DSOZ*).

Średnie ceny punktów rozliczeniowych dla uwzględnionego rodzaju świadczeń opieki zdrowotnej wykorzystanych w niniejszym raporcie (leczenie szpitalne, programy lekowe, chemioterapia, ambulatoryjna opieka specjalistyczna) przyjęto zgodnie z propozycją AOTMiT zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia (AOTMiT WT.543.7.2023); zob. Tabela 9.

Tabela 9. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2023 roku.

Rodzaj świadczeń w modelu	Średnia cena pkt w 2023
SZP – programy lekowe (świadczenia)	1,64 zł
SZP – chemioterapia (świadczenia)	1,64 zł
SZP – wartości hospitalizacji do grup JGP	1,72 zł
SZP – katalog radioterapii	1,45 zł
AOS – wizyty ambulatoryjne (np. W11, W12)	1,67 zł
AOS – ASDK – diagnostyka obrazowa	1,45 zł

Szczegółowe oszacowania poszczególnych kategorii kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

6.1 Koszty lekowe

6.1.1 Koszty porównywanych interwencji

Koszt jednostkowy wnioskowanej technologii (Ra-223) przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3 [REDAKTOWANE]).

[REDAKTOWANE]

Koszty jednostkowe docetakselu i kabazytakselu przyjęto na poziomie średniego kosztu rozliczenia substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, w ostatnim miesiącu dostępnym w momencie przeprowadzenia analizy (listopad 2023 r.; DGL 22/01/2024).

Koszt miligrama prednizonu obliczono na podstawie kwoty refundacji produktu leczniczego Encorton, tabl., 5 mg, 100 szt., wyznaczającego podstawę limitu w grupie „82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison”.

Zestawienie kosztów jednostkowych porównywanych interwencji zamieszczono w poniższej tabeli.

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Tabela 10. Koszty jednostkowe substancji czynnych.

Substancja czynna	Jednostka	Koszt jednostkowy [zł]	Źródło
Dichlorek radu-223	1 fiolka	██████████ ██████████	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami finansowania (zob. Rozdział 3)
Docetaksel	1 mg	0,7992 zł	DGL 22/01/2024
Kabazytaksel	1 mg	56,6363 zł	DGL 22/01/2024
Prednizon	1 mg	0,0595 zł	MZ 11/12/2023

W poniższej tabeli przedstawiono schematy dawkowania porównywanych interwencji – dichlorku radu-223 i abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, stosowanych w terapii pacjentów opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego po chemioterapii z udziałem docetakselu. Schemat dawkowania produktu leczniczego Xofigo® jest zgodny z projektem programu lekowego oraz Charakterystyką Produktu Leczniczego (*ChPL Xofigo*).

Opakowanie jednostkowe produktu Xofigo® zawiera 6,0 MBq dichlorku radu w dniu kalibracji. Objętość do podania pacjentowi oblicza się za pomocą masy ciała pacjenta (kg), poziomu dawkowania (55 kBq/kg mc.), stężenia radioaktywności produktu (1100 kBq/ml) w dniu kalibracji oraz współczynnika korekcyjnego liczby rozpadów (DK) w celu korekty dla rozpadu fizycznego radu-223 (*ChPL Xofigo*). Zgodnie z informacją przekazaną przez Zamawiającego, w przypadku realizacji wnioskowanego programu lekowego, fiolki produktu Xofigo® będą przygotowywane indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o powyższe parametry i dostarczane świadczeniodawcy w postaci gotowej do podania. Tym samym u każdego pacjenta zostanie podana jednorazowo pełna fiolka o radioaktywności dostosowanej do masy ciała chorego. W związku z powyższym, jako jednostkę rozliczeniową leku w programie przyjęto pojedyncze opakowanie (fiolkę), a nie miarę objętości (ml) lub radioaktywności (kBq).

Schemat podawania chemioterapii i prednizonu określono w oparciu o aktualnie obowiązujący program leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (*MZ 11/12/2023; Załącznik B.56.*) oraz wytycznych *PTOK 2003*.

Tabela 11. Schematy dawkowania porównywanych interwencji.

Substancja czynna	Dawka jednorazowa	Częstotliwość stosowania
Dichlorek radu-223	1 fiolka	co 28 dni
Docetaksel	75 mg/m ²	co 21 dni
Kabazytaksel	25 mg/m ²	co 21 dni

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Substancja czynna	Dawka jednorazowa	Częstotliwość stosowania
Prednizon (stosowany w skojarzeniu z CTH)	10 mg	codziennie (w trakcie CTH)

W analizie podstawowej uwzględniono dawkowanie planowe leków (tj. intensywność dawki = 100%). Średnią powierzchnię ciała pacjentów na potrzeby kalkulacji zużycia CTH przyjęto na poziomie 2,01 m², zgodnie z BSA pacjentów w badaniu *TROPIC (NICE TA391)*.

6.1.2 Standardowe leczenie objawowe (BSC)

W ramach standardowego postępowania objawowego w przebiegu opornego na kastrację RGK uwzględniono następujące rodzaje farmakoterapii: kortykosteroidy (prednizon), analogi LHRH (goserelina), bisfosfoniany (kwas zoledronowy), leczenie przeciwbólowe (morfina).

Koszty jednostkowe (1 miligrama) kwasu zoledronowego przyjęto na poziomie średniego kosztu rozliczenia substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, w ostatnim miesiącu dostępnym w momencie przeprowadzenia analizy (listopad 2023 r.; *DGL 22/01/2024*). Koszt miligrama gosereliny, morfiny i prednizonu obliczono na podstawie kwoty refundacji produktów leczniczych wyznaczających podstawę limitu odpowiednio w grupach: „129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę” (produkt leczniczy Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg), „149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu” (produkt leczniczy MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg, 60 szt.) i „82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison” (produkt leczniczy Encorton, tabl., 5 mg, 100 szt.); zob. Tabela 12.

Tabela 12. Koszty jednostkowe farmakoterapii stosowanej w ramach BSC.

Substancja czynna	Koszt jednostkowy [zł/mg]	Źródło
Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (goserelina)	44,0750	<i>MZ 11/12/2023</i>
Opioidy (morfina)	0,0209	<i>MZ 11/12/2023</i>
Bisfosfoniany (kwas zoledronowy)	11,5748	<i>DGL 22/01/2024</i>
Glikokortykosteroidy (prednizon)	0,0595	<i>MZ 11/12/2023</i>

6.2 Koszt podania leków

W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowych świadczeń związanych z podaniem lub przepisaniem leków stosowanych w ramach aktywnego leczenia oraz w terapii objawowej opornego na

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

kastrację raka gruczołu krokowego. Biorąc pod uwagę sposób oraz drogę podania poszczególnych leków, jak również rodzaj dostępności leków (program lekowy, chemioterapia; wykaz apteczny) przyjęto następujące założenia:

- Każde podanie produktu leczniczego Xofigo jest rozliczane poprzez dedykowane świadczenie „przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichlorku radu Ra-223” (kod świadczenia 5.08.07.0000021) z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1 do NFZ 7/2024/DGL)
- Podanie kabazytakselu wymaga każdorazowo hospitalizacji jednodniowej pacjenta i jest rozliczane w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (kod świadczenia 5.08.07.0000003) z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1 do NFZ 7/2024/DGL)
- Podanie docetakselu wymaga każdorazowo hospitalizacji jednodniowej pacjenta i jest rozliczane w ramach świadczenia „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (kod świadczenia 5.08.05.0000175) z „Katalogu świadczeń podstawowych” (zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL)
- Leki stosowane w ramach leczenia objawowego będą wydawane/podawane w ramach rutynowej wizyty ambulatoryjnej, rozliczanej z płatnikiem poprzez świadczenie specjalistyczne 1 typu (W11) z katalogu AOS (zał. 5a do NFZ 57/2023/DSOZ).

Koszty jednostkowe podania leków zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Koszty jednostkowe podania leków.

Kategoria kosztowa	Świadczenie	Koszt świadczenia [zł]	Źródło
Podanie dichlorku radu 223	„przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichlorku radu Ra-223” (kod świadczenia 5.08.07.0000021)	984,00 zł	zał. 1 do NFZ 7/2024/DGL (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Podanie kabazytakselu	„hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (kod świadczenia 5.08.07.0000003)	798,22 zł	zał. 1 do NFZ 7/2024/DGL (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Podanie docetakselu	„hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (kod świadczenia 5.08.05.0000175)	639,60 zł	zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Porada ambulatoryjna w ramach BSC	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	73,48 zł	zał. 5a do NFZ 57/2023/DSOZ (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)

Średnie ceny punktów rozliczeniowych użyte do przeliczenia wartości punktowych na monetarne przedstawiono w Rozdziale 6, Tabela 9.

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

6.3 Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Ze względu na finansowanie leczenia dichlorkiem radu-22 i kabazytakselem w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki w trakcie leczenia ww. lekami są rozliczane poprzez świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka gruczołu krokowego” (kod świadczenia 5.08.08.0000063) z „Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych” (zał. 2 do NFZ 7/2024/DGL). Wycenę świadczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wycena diagnostyki w trakcie leczenia Ra-223 i kabazytakselem.

Kategoria kosztowa	Świadczenie	Koszt świadczenia [zł]	Źródło
Diagnostyka w trakcie leczenia Ra-223	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka gruczołu krokowego	4 523,25 zł / rok	zał. 2 do NFZ 7/2024/DGL (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Diagnostyka w trakcie leczenia kabazytakselem			

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczałt roczny jest rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie w przypadku leków bez ograniczeń czasu stosowania (kabazytaksel)

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych przyjęto, że ryczałt za diagnostykę podczas leczenia Xofigo jest rozliczany jednokrotnie w wysokości rocznej wartości ryczałtu (4 523,25 zł), gdyż czas stosowania Ra-223 w programie wynosi maksymalnie 6 podań tj. nie może przekraczać okresu 1 roku. Z kolei, leczenie kabazytakselem w programie jest kontynuowane do progresji bez ograniczeń czasowych (może teoretycznie przekraczać okres 1 roku), w związku z czym założono, że ryczałt za diagnostykę w ramieniu CAB jest rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta tj. w każdym miesiącu pozostawania chorych na terapii kabazytakselem naliczany jest koszt równy $(4\ 523,25\ \text{zł} / 12 = 376,94\ \text{zł})$.

Podobnie, w każdym miesiącu leczenia docetakselem naliczano miesięczną wartość świadczenia „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (kod świadczenia 5.08.05.0000008) z „Katalogu świadczeń wspomagających” (zał. 1j do NFZ 10/2024/DGL).

Tabela 15. Wycena diagnostyki w trakcie leczenia docetakselem.

Kategoria kosztowa	Świadczenie	Koszt świadczenia [zł]	Źródło
Diagnostyka w trakcie leczenia docetakselem	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	443,46 zł / miesiąc	zał. 1j do NFZ 10/2024/DGL (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Zgodnie z opisem programu B.56, badania diagnostyczne wykonuje się przy kwalifikacji do leczenia, przed podaniem każdej dawki leku w przypadku leczenia kabazytaksemem albo dichlorkiem radu Ra-223 oraz jednorazowo w okresie 4-8 tygodni od momentu podania ostatniej dawki dichlorku radu Ra-223. Zakładając, że wizyta związana ze zlecaniem badań diagnostycznych będzie rozliczana łącznie z podaniem leków w ramach oddzielnie uwzględnionego świadczenia (zob. Rozdział 6.2), do kosztów diagnostyki w ramieniu Ra-223 doliczono koszt dwóch wizyt ambulatoryjnych (podczas kwalifikacji do leczenia w programie i po ostatniej dawce leku), a w ramieniu kabazytakselu – jednej wizyty ambulatoryjnej (podczas kwalifikacji do leczenia w programie), rozliczanych w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (kod świadczenia 5.08.07.0000004) z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe)” (zał. 1 do NFZ 7/2024/DGL).

W analizie uwzględniono ponadto koszty diagnostyki realizowanej po zakończeniu aktywnego leczenia, tj. w ramach najlepszego postępowania objawowego. Koszty jednostkowe uwzględnionych świadczeń z „Katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)” (zał. 1b do NFZ 57/2023/DSOZ) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Koszty jednostkowe badań diagnostycznych uwzględniane poza okresem aktywnego leczenia.

Kategoria kosztu	Świadczenie z katalogu ASDK	Koszt jednostkowy [zł]	Źródło
Tomografia komputerowa jamy brzusznej	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	632,20 zł	zał. 1b do NFZ 57/2023/DSOZ (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Tomografia komputerowa miednicy	MR badanie bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	632,20 zł	zał. 1b do NFZ 57/2023/DSOZ (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Rezonans magnetyczny miednicy	MR badanie bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	1 120,85 zł	zał. 1b do NFZ 57/2023/DSOZ (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	562,60 zł	zał. 1b do NFZ 57/2023/DSOZ (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)

Koszty diagnostyki uwzględniane poza okresem aktywnego leczenia wahają się w zakresie 562,60-1 120,85 zł.

6.4 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z założeniami modelu globalnego, w analizie uwzględniono najczęściej występujące działania niepożądane stopnia 3.-4. Koszty leczenia pojedynczego epizodu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Koszty leczenia jednego epizodu zdarzeń niepożądanych st. 3-4.

Zdarzenie niepożądane	Koszt [zł]	Świadczenie	Źródło
Neutropenia	10 463,77 zł	Średnia (ważona liczbą hospitalizacji) z grup JGP: S05, S06 i S07	Portal Statystyki JGP (wartość punktowa jednostek hospitalizacji w 2022 r.); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Gorączka neutropeniczna	10 463,77 zł	Średnia (ważona liczbą hospitalizacji) z grup JGP: S05, S06 i S07	Portal Statystyki JGP (wartość punktowa jednostek hospitalizacji w 2022 r.); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Zmęczenie	125,25 zł	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	zał. 5a do NFZ 57/2023/DSOZ (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Nudności	4 098,04 zł	Średnia (ważona liczbą hospitalizacji) z grup JGP: F36, F16E i F16F	Portal Statystyki JGP (wartość punktowa jednostek hospitalizacji w 2022 r.); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Wymioty	4 098,04 zł	Średnia (ważona liczbą hospitalizacji) z grup JGP: F36, F16E i F16F	Portal Statystyki JGP (wartość punktowa jednostek hospitalizacji w 2022 r.); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Anemia	10 463,77 zł	Portal Statystyki JGP (wartość punktowa jednostek hospitalizacji w 2022 r.); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)	Portal Statystyki JGP (wartość punktowa jednostek hospitalizacji w 2022 r.); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Małopłytkowość	10 463,77 zł	Portal Statystyki JGP (wartość punktowa jednostek hospitalizacji w 2022 r.); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)	Portal Statystyki JGP (wartość punktowa jednostek hospitalizacji w 2022 r.); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Ból kości	125,25 zł	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	zał. 5a do NFZ 57/2023/DSOZ (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Biegunka	4 098,04 zł	Średnia (ważona liczbą hospitalizacji) z grup JGP: F36, F16E i F16F	Portal Statystyki JGP (wartość punktowa jednostek hospitalizacji w 2022 r.); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)

6.5 Koszty leczenia zdarzeń kostnych (SRE)

W poniższej tabeli przedstawiono koszty leczenia zdarzeń kostnych u chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację. Koszty jednostkowych hospitalizacji obliczono poprzez przyporządkowania poszczególnych rodzajów SRE do odpowiednich świadczeń opartych na JGP.

Tabela 18. Koszty leczenia zdarzeń kostnych (SRE).

SRE	Koszt [zł]	Świadczenie	Źródło
Patologiczne złamanie kości	15 928,54	Grupa JGP: H62E. Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej > 65 R.Ż.	Portal Statystyki JGP (wartość punktowa jednostek hospitalizacji w 2022 r.); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Kompresja rdzenia kręgowego	24 185,27	Średnia (ważona liczbą hospitalizacji) z grup JGP: H52.Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów i H53.Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów	Portal Statystyki JGP (wartość punktowa jednostek hospitalizacji w 2022 r.); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Radioterapia paliatywna	5 148,95	Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana (kod świadczenia 5.07.01.0000060)	zał. 1d do NFZ 1/2022/DSOZ (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Zabieg chirurgiczny	6 495,34	Grupa JGP: H82. Duże zabiegi w chorobach infekcyjnych, nowotworowych kości, stawów, tkanki łącznej	Portal Statystyki JGP (wartość punktowa jednostek hospitalizacji w 2022 r.); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)

6.6 Koszt dalszych linii aktywnego leczenia po progresji

Schematy dawkowania Ra-223, docetakselu i kabazytakselu (CTH w skojarzeniu z prednizonem) są analogiczne jak omówione w Rozdziale 6.1.1 (Tabela 19). Średni czas dalszej CTH przyjęto zgodnie z medianą czasu trwania leczenia docetakselom u pacjentów z progresją na Ra-223 w badaniu ALSYMPCA (5 mies., tj. 7,25 cykli 21-dniowych; Sartor 2016).

Założenia dotyczące zużycia leków w ramach dalszych linii podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Schematy dawkowania i czas dalszych linii leczenia.

Dalsza linia leczenia	Schemat dawkowania	Średni czas leczenia
Docetaksel	75 mg/m ² co 21 dni, do progresji choroby	7,25 cykli (21-dn.)
Kabazytaksel	25 mg/m ² co 21 dni, do progresji choroby	7,25 cykli (21-dn.)

W analizie kosztów dalszego leczenia uwzględniono koszty substancji czynnych, koszty podania leków oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, zgodnie z założeniami przedstawionymi w Rozdziałach 6.1, 6.2 i 6.3.

6.7 Koszty schyłku życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbyna się ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach.

Koszty opieki terminalnej obliczono zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie ekonomicznej dla rybo-cyklibu, *AE Kisqali 2017*. W analizie tej przyjęto, że część pacjentów poddana będzie opiece w szpitalu na oddziale opieki paliatywnej. Całkowity koszt opieki końca życia oszacowano na 12 638,06 zł (stan na 2017 rok). Na potrzeby niniejszego opracowania skorygowano je o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI, z ang. *Consumer Price Index*) w kategorii Zdrowie za okres od 2017 roku do 2022 roku (ostatni dostępny okres w ramach bazy danych Bank Danych Lokalnych udostępnianej przez Główny Urząd Statystyczny¹). Łączny wzrost cen świadczeń opieki zdrowotnej w analizowanym okresie oszacowano na 22,0%.

Tabela 20 Koszty schyłku życia.

Kategoria kosztu	Koszt [zł]	Źródło
Koszt końca życia	15 424,51 (jednorazowo)	<i>AE Kisqali 2017</i>

Łączny koszt opieki końca życia po uwzględnieniu powyższej korekty oszacowano na 15 424,51 zł. Koszt ten był naliczany w modelu ekonomicznym jednorazowo, w momencie śmierci pacjenta.

6.8 Zużycie zasobów

Dane o częstości wizyt oraz wykonywanych procedur związanych z leczeniem chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację w stanie stabilnym oraz w stanie progresji choroby przyjęto na podstawie założeń globalnego modelu kosztów oraz badań klinicznych.

6.8.1 Monitorowanie i diagnostyka w ramach BSC (choroba stabilna)

W poniższej tabeli zaprezentowane zostały częstości wizyt ambulatoryjnych oraz procedur w przeliczeniu na tydzień leczenia oparte na założeniach modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Zgodnie z zasadami rozliczenia świadczeń w warunkach polskich przyjęto, że inne badania

¹ Dostęp online: <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start>.

diagnostyczne wskazane przez ekspertów (morfologia krwi i pomiar PSA) będą rozliczane w ramach świadczenia specjalistycznego 1 typu (W11).

Tabela 21. Częstość wizyt oraz częstość wykonywania procedur diagnostycznych na tydzień - choroba stabilna.

Parametr	Liczba wizyt / procedur na tydzień	Źródło
Wizyta ambulatoryjna	0,23*	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów
Tomografia komputerowa jamy brzusznej	0,02**	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów
Tomografia komputerowa miednicy	0,02**	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów
Rezonans magnetyczny miednicy	0,02**	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	0,02**	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów

* średnio jedna wizyta na miesiąc (w ramach wizyty rozliczana diagnostyka laboratoryjna (PSA, morfologia));

** raz lub dwa razy na rok, w zależności od objawów.

W ramionach Ra-223 i CTH, koszty powyższych zasobów uwzględniano w okresie wolnym od progresji choroby, po zakończeniu aktywnego leczenia (w okresie trwania leczenia, koszty monitorowania i diagnostyki obliczano na podstawie ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym lub świadczenia okresowej oceny skuteczności chemioterapii; por. Rozdział 0). W ramieniu leczenia wyłącznie objawowego koszty te naliczono w całym okresie przebywania w stanie PFS.

6.8.2 Monitorowanie i diagnostyka w ramach BSC (progresja choroby)

W poniższej tabeli zaprezentowane zostały częstości wizyt ambulatoryjnych oraz procedur w przeliczeniu na tydzień leczenia oparte na założeniach modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Tabela 22. Częstość wizyt oraz częstość wykonywania procedur diagnostycznych na tydzień - progresja choroby.

Parametr	Liczba wizyt / procedur na tydzień	Źródło
Wizyta ambulatoryjna	0,23*	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów.
Tomografia komputerowa jamy brzusznej	0,00	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów
Tomografia komputerowa miednicy	0,00	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów

Parametr	Liczba wizyt / procedur na tydzień	Źródło
Rezonans magnetyczny miednicy	0,00	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	0,00	Założenia modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów

* średnio jedna wizyta na miesiąc (w ramach wizyty rozliczana diagnostyka laboratoryjna (PSA, morfologia);

Koszty zużywanych zasobów uwzględniano we wszystkich ramionach modelu w stanach po wystąpieniu progresji choroby.

6.8.3 Farmakoterapia BSC i radioterapia

Tabela 23. Założenia dotyczące zużycia leków (stosowanych w ramach BSC) i radioterapii.

Rodzaj leczenia	Schemat dawkowania
Opioidy (morfina)	Zgodnie z założeniem modelu globalnego podawana pacjentom 1 × dziennie w dawce równej 20 mg.
Prednizon	1 raz dziennie w dawce równej 10 mg (MZ 11/12/2023).
Bisfosfoniary (kwas zoledronowy)	4 mg we wlewie dożylnym co 4 tygodnie (ChPL Acidum zoledronicum medac) Założono, że 40,61% pacjentów przyjmują bisfosfoniary (ALSYMPCA).
Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (goserelina)	10,8 mg podskórnie w przednią ścianę brzucha co 12 tyg (ChPL Zoladex 10,8 mg). Zgodnie z założeniem modelu globalnego 20% pacjentów nie przyjmuje gosereliny.
Radioterapia paliatywna	Zgodnie z założeniami modelu globalnego podawana pacjentom raz na miesiąc. Zgodnie z założeniem modelu globalnego 20% pacjentów przyjmuje radioterapię paliatywną.

6.8.4 Zdarzenia kostne (SRE) wymagające hospitalizacji

W poniższej tabeli zaprezentowane zostały odsetki pacjentów wymagających hospitalizacji z związku z wystąpieniem zdarzeń kostnych (SRE) oparte na założeniach modelu globalnego (na podstawie opinii ekspertów klinicznych oraz badania *Botteman 2011*).

Tabela 24. Zdarzenia kostne (SRE) wymagające hospitalizacji.

SRE	Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	Źródło
Patologiczne złamanie kości	0,07	<i>Botteman 2011</i>
Kompresja rdzenia kręgowego	1,00	Założenie
Radioterapia	1,00	Założenie
Zabieg chirurgiczny	1,00	Założenie

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

7 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym produktu leczniczego Xofigo® (dichlorek radu-223), zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano odpowiednie indeksy użyteczności wykorzystywane do korygowania przeżycia całkowitego uzyskiwanego w kolejnych cyklach symulacji. Wyrażona za pomocą użyteczności jakość życia pacjentów w modelu obejmowała następujące stany zdrowotne związane z przebiegiem choroby i procesem jej leczenia:

- Okres wolny od progresji choroby (PFS);
- Okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS),

z dodatkowym uwzględnieniem utraty użyteczności związanej z wystąpieniem działań niepożądanych oraz zdarzeń kosztnych w przebiegu choroby.

7.1 Użyteczności przyjęte w modelu

7.1.1 Użyteczność stanów zdrowotnych ze względu na status progresji

W rejestracyjnym badaniu *ALSYMPCA*, ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzono za pomocą kwestionariuszy: specyficznego dla choroby (FACT-P) oraz ogólnego instrumentu użyteczności (EQ-5D). Formularz EQ-5D jest wystandaryzowanym narzędziem służącym do pomiaru jakości życia zależnej od stanu zdrowia, który obejmuje pięć wymiarów funkcjonowania ocenianych na trzech poziomach. Kwestionariusz ten został przetłumaczony na wiele języków oraz stosowany jest w wielu stanach chorobowych.

Badanie *ALSYMPCA* uznano za najbardziej odpowiednie źródło danych dotyczących użyteczności w modelu, biorąc pod uwagę następujące przesłanki:

- populacja badania *ALSYMPCA* jest zgodna z populacją docelową dla badanej interwencji; zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), „należy dążyć do wyboru zestawu użyteczności, który będzie w największym stopniu odpowiadał charakterystyce docelowej populacji analizy ekonomicznej” (*AOTMIT 2016*),
- użyteczności odnalezione w literaturze (zob. Załącznik 16.3) charakteryzowały się ograniczoną wiarygodnością, a zakres raportowanych wartości był bardzo szeroki; w szczególności nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w populacji zbliżonej do wnioskowanej

- pomiaru użyteczności dokonano z użyciem preferowanego kwestionariusza EQ-5D,
- nie zidentyfikowano danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia RGK dla populacji polskiej.

Użyteczności wykorzystane w modelu oszacowano oddzielnie dla porównywanych ramion leczenia (Ra-223 i placebo), w podziale na stany choroby stabilnej (PFS) oraz po progresji choroby (PPS), lecz bez wyszczególnienia okresu występowania SRE. W związku z powyższym użyteczności w stanach z obecnością zdarzeń kosztnych ($H_{PFS_SRE_t}$, $H_{PPS_SRE_t}$; zob. Wykres 1) wyznaczano poprzez korektę użyteczności podstawowych (bez obecności SRE) o utratę użyteczności z powodu SRE (szczegóły w Rozdziale 7.1.2).

Użyteczności w stanach PFS i PPS w badaniu *ALSYMPCA* wyznaczono oddzielnie dla obu rozważanych kryteriów biochemicznych progresji (progresja PSA i ALP). Tym sposobem uzyskano dwa niezależne zestawy użyteczności, przedstawione w poniższych tabelach. Zgodnie z założeniem progresji PSA jako podstawowego kryterium progresji w modelu, użyteczności przedstawione w Tabeli 25 wykorzystano w analizie podstawowej, natomiast wartości obliczone dla stanów zależnych od kryterium ALP – w wariantach analizy wrażliwości.

Tabela 25. Wartości użyteczności specyficzne dla PSA – dichlorek radu-223 oraz BSC (analiza podstawowa).

Parametr	Wartość użyteczności	Źródło
Placebo		
Stan przed progresją	■	<i>ALSYMPCA</i>
Stan po progresji	■	<i>ALSYMPCA</i>
Zgon	0,00	<i>Założenia własne</i>
Dichlorek radu-223		
Stan przed progresją	■	<i>ALSYMPCA</i>
Stan po progresji	■	<i>ALSYMPCA</i>
Zgon	0,00	<i>Założenia własne</i>

* wartość użyteczności dla stanu po progresji choroby jest wyższa niż wartość użyteczności odpowiednia dla stanu przed progresją choroby.

Tabela 26. Wartości użyteczności specyficzne dla ALP – dichlorek radu-223 oraz BSC.

Parametr	Wartość użyteczności	Źródło
Placebo		
Stan przed progresją	■	ALSYMPCA
Stan po progresji	■	ALSYMPCA
Zgon	0,00	Założenia własne
Dichlorek radu-223		
Stan przed progresją	■	ALSYMPCA
Stan po progresji	■	ALSYMPCA
Zgon	0,00	Założenia własne

Z uwagi na brak opublikowanych użyteczności specyficznych dla chemioterapii, użyteczności stanów zdrowia w ramionach DOC i CAB założono na jednakowym poziomie jak dla dichloru radu-223 (tabela poniżej).

Tabela 27. Wartości użyteczności – chemioterapia (DOC, CAB).

Parametr	Wartość użyteczności	Źródło
Stan wolny od progresji – CTH	■	Wartości użyteczności specyficzne dla PSA – dichlorek radu-223
Progresja choroby – CTH	■	Wartości użyteczności specyficzne dla PSA – dichlorek radu-223

Dla zgonu w modelu została przyjęta wartość użyteczności równa 0.

W analizie wrażliwości testowano alternatywne zestawy użyteczności pochodzące z badań włączonych do wykonanego przeglądu systematycznego (*Ghatnekar 2014, Xu 2022, Nilsson 2016, Zeng 2022*; szczegóły w Rozdziale 16.3.3).

7.1.2 Obniżenie użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń kosztnych (SRE)

W poniższej tabeli zostały przedstawione wartości redukcji użyteczności związane z wystąpieniem SRE przyjęte w niniejszym modelu. Wartości zaczerpnięto z badania *Matza 2014* (wyniki dla łącznej próby pacjentów z Wielkiej Brytanii i Kanady: n=187; w publikacji przedstawiono także oszacowania specyficzne dla kraju).

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Tabela 28. Wartości redukcji użyteczności związane z SRE.

SRE	Wartość redukcji użyteczności		Źródło
	średnia	SD	
Zespół kompresji rdzenia kręgowego bez paraliżu	0,22	0,31	<i>Matza 2014</i>
Zespół kompresji rdzenia kręgowego z paraliżem	0,32	0,34	<i>Matza 2014</i>
Złamanie nogi	0,06	0,13	<i>Matza 2014</i>
Złamanie żebra	0,03	0,12	<i>Matza 2014</i>
Złamanie ramienia	0,04	0,11	<i>Matza 2014</i>
Radioterapia (2 tygodnie, 5 wizyt na tydzień)	0,06	0,15	<i>Matza 2014</i>
Radioterapia (2 wizyty)	0,02	0,08	<i>Matza 2014</i>
Zabieg operacyjny	0,07	0,18	<i>Matza 2014</i>

Średnią wartość utraty użyteczności z powodu SRE obliczano – oddzielnie dla każdego ramienia leczenia – jako średnią z redukcji użyteczności każdego z rodzaju SRE (zob. Tabela 28), ważoną udziałem danego typu zdarzenia w łącznej liczbie zdarzeń kosztnych (zob. Tabela 7). Jako że w badaniu *Matza 2014* rozważano bardziej szczegółowe kategorie SRE niż w modelu, przyjęto następujące założenia:

- redukcję użyteczności dla kompresji rdzenia kręgowego przyjęto na poziomie średniej z wartości dla zdarzeń „Zespół kompresji rdzenia kręgowego bez paraliżu” i „Zespół kompresji rdzenia kręgowego z paraliżem” (0,27),
- redukcję użyteczności dla patologicznego złamania przyjęto na poziomie średniej z wartości dla zdarzeń „Złamanie nogi”, „Złamanie żebra” i „Złamanie ramienia” (0,043),
- redukcję użyteczności dla radioterapii przyjęto na poziomie średniej z wartości dla zdarzeń „Radioterapia (2 tygodnie, 5 wizyt na tydzień)” i „Radioterapia (2 wizyty)” (0,04).

Obliczone w ten sposób, średnie ważone spadki użyteczności z powodu SRE w porównywanych ramionach modelu przedstawiono w tabeli.

Tabela 29. Średni spadek użyteczności z powodu SRE, ważony częstością występowania poszczególnych rodzajów zdarzeń kosztnych w poszczególnych ramionach leczenia.

Strategia leczenia	Średnia utrata użyteczności z powodu SRE
Dichlorek radu-223	0,0669
BSC	0,0585

Ostatecznie, użyteczności w stanach z obecnością SRE ($H_PFS_SRE_t$, $H_PPS_SRE_t$) obliczano w modelu jako różnicę użyteczności dla stanów wolnych od SRE (odpowiednio $H_PFS_noSRE_t$ i $H_PPS_noSRE_t$; zob. Tabela 25) oraz przedstawionych spadków użyteczności.

7.1.3 Redukcja użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Na potrzeby modelu globalnego wykonano systematyczny przegląd wartości utraty użyteczności (z ang. *disutility*) związanych z wystąpieniem działań niepożądanych w przebiegu terapii dichlorkiem radu-223, BSC oraz abirateronem. Przegląd systematyczny został wykonany zgodnie ze standardami *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). Niewątpliwą zaletą niniejszej metody jest otrzymanie danych opartych na badaniach klinicznych, zapewniając w ten sposób reprezentatywność populacji, jednakże należy pamiętać również o ograniczeniach. Możliwe jest, że wartości użyteczności odpowiednie dla stanów wywołanych działaniami niepożądanymi mogą być zaniżone ze względu na fakt, iż prawdopodobne jest doświadczenie progresji choroby lub SRE w tym samym czasie co stanu związanego z działaniami niepożądanymi. Jednakże dostępne dane nie pozwalają na rozróżnienie tych stanów. W poniższej tabeli przedstawiono wartości redukcji użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych przyjęte w modelu.

Tabela 30. Wartości redukcji użyteczności związane z działaniami niepożądanymi.

Działanie niepożądane	Wartość redukcji użyteczności	Źródło
Neutropenia	0,090	<i>Stevenson 2011, Nafees 2008</i>
Gorączka neutropeniczna	0,090	<i>Stevenson 2011, Nafees 2008, Lloyd 2006 (wartość średnia)</i>
Zmęczenie	0,094	<i>Stevenson 2011, Nafees 2008, Lloyd 2006 (wartość średnia)</i>
Nudności	0,048	<i>Nafees 2008</i>
Wymioty	0,048	<i>Nafees 2008</i>
Anemia	0,125	<i>Stevenson 2011, Lloyd 2006</i>
Małopłytkowość	0,090	<i>Wartość odpowiadająca neutropenii</i>
Bóle kości	0,069	<i>Stevenson 2011, Sandblom 2004</i>
Biegunka	0,047	<i>Nafees 2008</i>

8 Walidacja modelu

8.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniej dawki leku) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,

- zwiększenie (redukcja) wartości użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- założenie pośredniego horyzontu czasowego prowadziło do zmniejszenia całkowitych kosztów i efektów,
- założenie wyższej (niższej) od podstawowej stopy dyskontowania kosztu (efektu) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) całkowitego kosztu (efektu zdrowotnego),
- w wariantach AW dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 11.

8.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania radu-223 we wskazaniu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Wyniki przeglądu przedstawiono w Załączniku 16.3.

8.3 Walidacja zewnętrzna

W celu oceny zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, projekcje przeżycia całkowitego i wolnego od progresji, uzyskane w modelu ekonomicznym (dla populacji całkowitej), zestawiono z estymatorem Kaplana-Meiera w badaniu *ALSYMPCA*. Wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 31. Zestawienie wyników przeżycia w modelu ekonomicznym vs wyniki empiryczne z badania RCT.

Parametr	Ramię leczenia	Projekcja modelu ekonomicznego (model log-normalny)	Wyniki empiryczne z badania <i>ALSYMPCA</i> (estymator K-M)
Wyniki OS			
Mediana OS [tyg.]	Dichlorek radu-223	63	65**
	BSC	48	49**
26-tyg. OS [%]	Dichlorek radu-223	83,8%	84,5%*
	BSC	76,0%	76,5%*

Parametr	Ramię leczenia	Projekcja modelu ekonomicznego (model log-normalny)	Wyniki empiryczne z badania ALSYMPCA (estymator K-M)
52-tyg. OS [%]	Dichlorek radu-223	58,6%	60,0%*
	BSC	47,1%	47,3%*
78-tyg. OS [%]	Dichlorek radu-223	40,8%	38,1%*
	BSC	29,9%	29,0%*
104-tyg. OS [%]	Dichlorek radu-223	29,0%	30,4%*
	BSC	19,7%	18,1%*
Wyniki PFS			
Mediana PFS [tyg.]	Dichlorek radu-223	12	11*
	BSC	9	10*
7-tyg. PFS [%]	Dichlorek radu-223	79,6%	70,5%*
	BSC	73,1%	57,5%*
13-tyg. PFS [%]	Dichlorek radu-223	46,6%	41,0%*
	BSC	27,8%	27,5%*
20-tyg. PFS [%]	Dichlorek radu-223	23,5%	27,5%*
	BSC	7,7%	11,2%*
26-tyg. PFS [%]	Dichlorek radu-223	13,4%	20,3%*
	BSC	2,6%	5,9%*

* wartości niepublikowane, pochodzące z modelu centralnego Wnioskodawcy (krzywe Kaplana-Meiera);

** wartości z publikacji *Parker 2013*, przeliczone z miesięcy na tygodnie.

Porównanie median PFS oraz odsetków przeżyć ogólnych i wolnych od progresji wskazuje na akceptowalne projekcje przeżycia w modelu.

9 Zestawienie parametrów modelu

9.1 Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w wariantcie podstawowym analizy.

Tabela 32. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry ogólne		
Populacja	Chorzy z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii nowej generacji	Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją
Oceniana interwencja	Dichlorek radu-223 (Xofigo)	
Komparatory	Docetaksel (+ prednizon) Kabazytaksel (+ prednizon) BSC	Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną
Próg opłacalności	190 380 zł/QALY	Zgodnie z obowiązującym progiem opłacalności
Perspektywa analizy	płatnika publicznego (PPP)	AOTMiT 2016
Struktura modelu ekonomicznego	Model Markowa	Standardowa technika modelowania w chorobach przewlekłych
Horyzont czasowy	Dożywni	AOTMiT 2016
Długość cyklu modelu	1 tydzień	Założenie własne
Dyskontowanie	5%- koszty, 3,5%- wyniki	AOTMiT 2016
Parametry kosztowe i zużytych zasobów		
Ceny jednostkowe interwencji	Ra-223 (Xofigo®)	[REDAKCE] Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcie refundacją
	Docetaksel	0,7992 zł DGL 22/01/2024
	Kabazytaksel	56,6363 zł DGL 22/01/2024
	Prednizon	0,0595 zł MZ 11/12/2023
Schematy dawkowania	Ra-223	1 fiolka co 28 dni MZ 11/12/2023 (Załącznik B.56.); ChPL Xofigo, badanie ALSYMPCA
	DOC + prednizon	Docetaksel: 75 mg/m ² , co 21 dni Prednizon: 10 mg/d PTOK 2023
	CAB + prednizon	Kabazytaksel: 25 mg/m ² , co 21 dni Prednizon: 10 mg/d MZ 11/12/2023 (Załącznik B.56.); PTOK 2023
Powierzchnia ciała pacjentów	2,01 m ²	NICE TA391
	Ra-223	5,1 podań (co 28 dni) Badanie ALSYMPCA

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Parametr		Wartość	Źródło/komentarz
Czas trwania leczenia	DOC + prednizon	9,5 (cykli 21-dn.)	<i>Tannock 2004</i>
	CAB + prednizon	6,0 (cykli 21-dn.)	<i>De Bono 2010</i>
Koszt podania leków	Ra-223	984,00 zł / podanie	zał. 1 do NFZ 7/2024/DGL (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
	DOC + prednizon	639,60 zł / podanie	zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
	CAB + prednizon	798,22 zł / podanie	zał. 1 do NFZ 7/2024/DGL (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Koszt diagnostyki w okresie leczenia	Ra-223	4 523,25 z (za cały kurs leczenia)	zał. 2 do NFZ 7/2024/DGL (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
	DOC + prednizon	443,46 zł (za każdy miesiąc leczenia)	zał. 1j do NFZ 10/2024/DGL (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
	CAB + prednizon	376,94 zł (za każdy miesiąc leczenia)	zał. 2 do NFZ 7/2024/DGL (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Koszty jednostkowe BSC / tydzień	PFS	113,11 zł	Ceny jednostkowe leków i świadczeń: MZ 11/12/2023, DGL 22/01/2024. zał. 1b do NFZ 57/2023/DSOZ (wartość punktowa); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
	PPS	296,35 zł	Zużycie zasobów – założenia modelu globalnego (na podstawie opinii KOL)
Koszt dalszego aktywnego leczenia po progresji		<u>Xofigo vs DOC</u> Ra-223: 13 749,99 zł; DOC: 16 027,93 zł <u>Xofigo vs CAB</u> Ra-223: 16 483,53 zł; CAB: 0 zł <u>Xofigo vs BSC</u> Ra-223: 0 zł; BSC: 0 zł	Częstość stosowania: <i>Sartor 2022</i> , założenia własne; ceny jednostkowe substancji czynnych: <i>DGL 22/01/2024, MZ 11/12/2023</i> ; schematy dawkowania: <i>MZ 11/12/2023</i> (Załącznik B.56.); <i>PTOK 2023</i> ; czas leczenia: Statystyki NFZ (Xofigo), <i>Sartor 2016</i> (CTH)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AEs) 3.-4. stopnia		Zmienna tabelaryczna, zob. Tabela 17	Portal Statystyki JGP, zał. 5a do NFZ 57/2023/DSOZ (wartość punktowa); (wartość punktowa jednostek hospitalizacji w 2022 r.); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Prawdopodobieństwo występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) 3.-4. stopnia		Zmienna tabelaryczna, zob. Tabela 6	ALSYMPCA (Ra-223; BSC), porównanie pośrednie (CTH)

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz	
Koszty leczenia zdarzeń kostnych (SRE)	Zmienna tabelaryczna, zob. Tabela 18	Portal Statystyki JGP, zał. 1d do NFZ 1/2022/DSOZ (wartość punktowa jednostek hospitalizacji w 2022 r.); AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)	
Rozkład występowania poszczególnych rodzajów SRE	Zmienna tabelaryczna, zob. Tabela 7	CSR Xofigo	
Koszt schyłku życia	15 424,51 zł (jednorazowo w momencie zgonu)	AE Kisqali 2017	
Modelowanie przeżycia			
Przeżycie całkowite (OS)	Ra-223	Populacja całkowita (porównanie vs BSC): model log-normalny Populacja wcześniej nieleczona DOC (porównanie vs DOC): model Weibulla Populacja uprzednio leczona DOC (porównanie vs CAB): model Weibulla Parametry modeli: Rozdział 16.5	Dopasowanie modeli parametrycznych do danych przeżycia z badania ALSYMPCA
	BSC	model log-normalny Parametry modelu: Rozdział 16.5	
	DOC	Model Weibulla wyznaczony przy założeniu stałego HR względem Ra-223	Stattin 2023; AKL Xofigo 2024
	CAB	Model Weibulla wyznaczony przy założeniu stałego HR względem Ra-223	Stattin 2023; AKL Xofigo 2024
	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Ra-223	Populacja całkowita (porównanie vs BSC): model log-normalny Populacja wcześniej nieleczona DOC (porównanie vs DOC): model Weibulla Populacja uprzednio leczona DOC (porównanie vs CAB): model Weibulla Parametry modeli: Rozdział 16.5
	BSC	model log-normalny Parametry modelu: Rozdział 16.5	
	DOC; CAB	jak dla Ra-223	Założenie własne na podstawie AKL Xofigo 2024
Czas do pierwszego SRE	Ra-223	Populacja całkowita (porównanie vs BSC): model log-normalny Populacja wcześniej nieleczona DOC (porównanie vs DOC): model Weibulla Populacja uprzednio leczona DOC (porównanie vs CAB): model Weibulla Parametry modeli: Rozdział 16.5	Dopasowanie modeli parametrycznych do danych przeżycia z badania ALSYMPCA
	BSC	model log-normalny Parametry modelu: Rozdział 16.5	
	DOC; CAB	jak dla Ra-223	Założenie własne na podstawie AKL Xofigo 2024

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w stanie PFS	Ra-223	■
	BSC	■
	DOC; CAB	jak dla Ra-223
Użyteczność w stanie progresji	Ra-223	■
	BSC	■
	DOC; CAB	jak dla Ra-223
Utrata użyteczności z powodu zdarzeń kostnych	Kompresja rdzenia kręgowego – 0,27; Złamania patologiczne – 0,043; Radioterapia – 0,04; Zabieg operacyjny – 0,07; (zob. Tabela 28)	<i>Matza 2014</i>
Utrata użyteczności z powodu działań niepożądanych 3.-4. stopnia	Tabela 30	Przegląd literatury

Szczegóły dotyczące źródeł danych i metodyki oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w Rozdziale 4.

9.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości (AW) wykonano celem identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy podstawowej. Zakres zmienności parametrów określono m.in. na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub założenia własne.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (MZ 24/10/2023), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 33. Analiza wrażliwości – testowane parametry.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Porównanie, w którym uwzględniano dany wariant AW
Model przeżycia całkowitego (OS)	Modele log-normalne	Modele log-logistyczne Modele Weibulla	Zalecane jest testowanie w analizie wrażliwości alternatywnych dopasowanych modeli przeżycia (<i>NICE DSU TSD14</i>)	Ra-223 vs BSC
Model przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)	Modele log-normalne	Modele log-logistyczne Modele Weibulla	Zalecane jest testowanie w analizie wrażliwości alternatywnych dopasowanych modeli przeżycia (<i>NICE DSU TSD14</i>)	Ra-223 vs BSC
Hazard względny zgonu Ra-223 vs CTH	0,72	0,73	Alternatywne źródło danych z <i>AKL Xofigo 2024 (Caffo 2021)</i>	Ra-223 vs DOC (bez późniejszego zastosowania Ra-223) Ra-223 vs CAB
Definicja progresji biochemicznej	Progresja PSA	Progresja ALP	Istnieje kilka alternatywnych definicji progresji RGK	Wszystkie
Średnia liczba podań Xofigo®	5,1	Oszacowanie minimalne: 4	Zgodnie ze średnim czasem stosowania Ra-223 w obecnych wskazaniach refundacyjnych (<i>Statystyki NFZ</i>)	Wszystkie
		Oszacowanie maksymalne: 6	Skrajnie konserwatywny wariant zakładający podanie maksymalnej liczby cykli u wszystkich pacjentów	Wszystkie
Liczba dalszych linii aktywnego leczenia	Max. 2	Max. 1	Założenie własne	Ra-223 vs DOC
Średni czas trwania CTH	9,5 cykli (DOC) 6,0 cykli (CAB)	7,1 cykli (DOC) 4,5 cykli (CAB)	-25% względem oszacowania podstawowego	Ra-223 vs DOC Ra-223 vs CAB
		11,9 cykli (DOC) 7,5 cykli (CAB)	+25% względem oszacowania podstawowego	

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Porównanie, w którym uwzględniano dany wariant AW
Zestaw użyteczności stanów zdrowia	Niepublikowana analiza użyteczności z badania ALSYMPCA	Alternatywny zestaw użyteczności (Ghatnekar 2014) PFS: 0,688 progresja: 0,603	Alternatywne zestawy użyteczności z badań włączonych do przeglądu systematycznego (zob. Rozdział 16.3)	wszystkie
		Alternatywny zestaw użyteczności (Xu 2022) PFS: 0,617 progresja: 0,37		
		Alternatywny zestaw użyteczności (Nils-son 2016) Ra-223/CTH (PFS/progresja): 0,56 BSC (PFS/progresja): 0,50		
		Alternatywny zestaw użyteczności (Zeng 2022) PFS: 0,617 (Ra-223/CTH), 0,554 (BSC) progresja: 0,511 Utrata z powodu SRE: -0,04		
Użyteczności dla CTH	Założono jak dla Ra-223 z badania ALSYMPCA	Założono jak dla BSC z badania ALSYMPCA	Alternatywne założenie	Ra-223 vs DOC Ra-223 vs CAB
Roczna stopa dyskontowa	koszty – 5%; wyniki – 3,5%	koszty – 5%; wyniki – 5%	Zakres zmienności przyjęty zgodnie z wytycznymi AOTMIT 2016	wszystkie
		koszty – 0%; wyniki – 0%		wszystkie
Horyzont analizy	dożywotni (10 lat)	5 lat	Horyzont pośredni; uznano, że jest to wystarczający zakres, aby wskazać tendencję zmiany ICUR w zależności od długości horyzontu czasowego	wszystkie

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

9.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono także probabilistyczną analizę wrażliwości, w ramach której parametrom wejściowym przypisano, w zależności od oczekiwanego przebiegu zmienności, odpowiednie rozkłady probabilistyczne – normalny (jedno- lub wielowymiarowy), beta, gamma oraz Dirichleta. W poniższej tabeli przedstawiono główne założenia tej analizy, natomiast pełny zestaw danych wejściowych modelu, przypisanych im rozkładów probabilistycznych oraz parametrów tychże rozkładów przedstawiono w ramach arkusza Microsoft Excel zawierającego model ekonomiczny, stanowiącego załącznik do niniejszego dokumentu.

W analizie wrażliwości przyjęto wspólne dla wszystkich parametrów założenie dotyczące wartości błędu standardowego w przypadku, gdy brakowało informacji o jego wartości: przyjęto, że wynosi on 30% wartości średniej (tzn. podstawowej wartości danego parametru).

Tabela 34. Rozkłady parametrów analizy probabilistycznej.

Grupa parametrów	Założenia przyjęte w ramach analizy probabilistycznej
Modele przeżycia dla Ra-223 i BSC (OS / PFS / TSRE)	Na podstawie macierzy wariancji-kowariancji , w ramach PSA modyfikowano wartości parametrów modeli parametrycznych dopasowanych do danych pierwotnych.
Hazard względny zgonu dla Ra-223 vs CTH	Rozkład log-normalny , z parametrami wyznaczonymi na podstawie 95% CI dla wartości przyjętych w analizie podstawowej.
Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Prawdopodobieństwom wystąpienia poszczególnych AE przypisano rozkłady beta .
Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń kosztnych	Prawdopodobieństwom wystąpienia poszczególnych SRE przypisano rozkłady beta .
Użyteczności stanów zdrowia	Użytecznościom stanów zdrowotnych przypisano rozkłady beta .
Obniżenie użyteczności związane ze zdarzeniami klinicznymi	Modyfikowano średnie wartości obniżenia użyteczności przypadających na jeden epizod AE/SRE przy pomocy rozkładów beta .
Czas trwania leczenia	Średniej liczbie cykli Ra-223, DOC i CAB przypisano rozkłady gamma z parametrami wyznaczonymi na podstawie 95% CI dla wartości podstawowych.
Koszt zdarzeń niepożądanych	Średnim kosztom epizodu zdarzeń niepożądanych przypisano rozkłady gamma .
Koszty zdarzeń kosztnych	Średnim kosztom epizodu SRE przypisano rozkłady gamma .

10 Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (MZ 24/10/2023), w ramach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (dichlorek radu-223; DOC + prednizon; CAB + prednizon; BSC);
- oszacowanie wartości współczynnika ICUR, tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora,
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Xofigo®, przy którym koszt uzyskania dodatkowego QALY w wyniku zastąpienia komparatora technologią wnioskowaną jest równy wysokości prognozy kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (zł/QALY),

Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, analizę przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,
- bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

10.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W analizie kosztów i konsekwencji przedstawiono oszacowania kosztów (z wyszczególnieniem składowych kosztu całkowitego) oraz efektów zdrowotnych porównywanych strategii leczenia, uzyskane w modelu ekonomicznym w analizie podstawowej.

10.1.1 Dichlorek radu-223 vs BSC

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie dyskontowanych kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, przyjmując perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Koszty w ramieniu dichlorku radu-223 przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 35. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (Ra-223 vs BSC).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Dichlorek radu-223 (Xofigo)		BSC
	z uwzględnieniem RSS	bez uwzględnienia RSS	
Interwencja (nie wliczając BSC)	██████████	██████████	0 zł
Podanie interwencji	5 018 zł	5 018 zł	0 zł

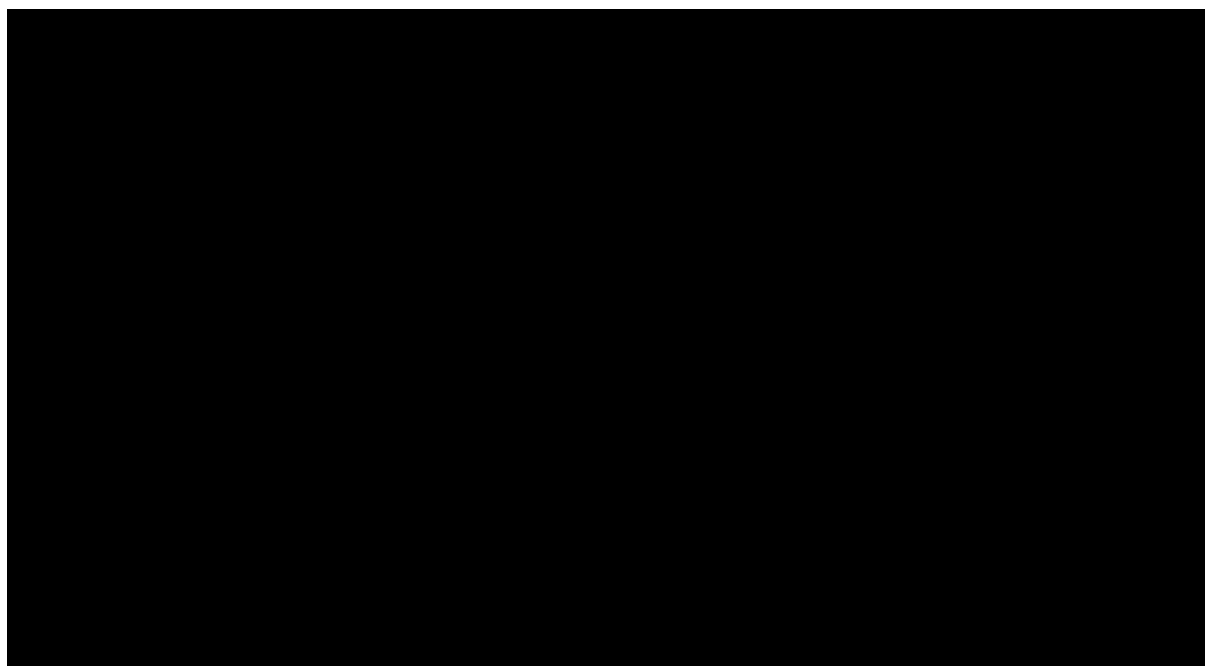
Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Dichlorek radu-223 (Xofigo)		BSC
	z uwzględnieniem RSS	bez uwzględnienia RSS	
Monitorowanie / diagnostyka / BSC	26 593 zł	26 593 zł	18 281 zł
Dalsze aktywne leczenie po progresji	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty schyłku życia	14 321 zł	14 321 zł	14 700 zł
Koszty zdarzeń kostnych (SRE)	3 955 zł	3 955 zł	4 342 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	2 461 zł	2 461 zł	1 940 zł
Łączny koszt	██████████	██████████	39 262 zł

Całkowity dyskontowany koszt leczenia opornego na kastrację RGK z perspektywy płatnika publicznego, przypadający na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, wynosi ██████████ w ramieniu dichloru radu-223 (odpowiednio z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS) oraz 39,3 tys. zł u chorych otrzymujących wyłącznie leczenie objawowe (BSC). Strukturę kosztów zobrazowano na poniższym wykresie, w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Wykres 23. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (z uwzględnieniem RSS; Ra-223 vs BSC).



Kwota refundacji produktu leczniczego Xofigo® stanowi ██████████ całkowitych kosztów w ramieniu leczonym dichlorem radu-223. W ramieniu leczenia wyłącznie objawowego, najistotniejszą składową kosztu stanowi BSC, diagnostyka i monitorowanie choroby (47%).

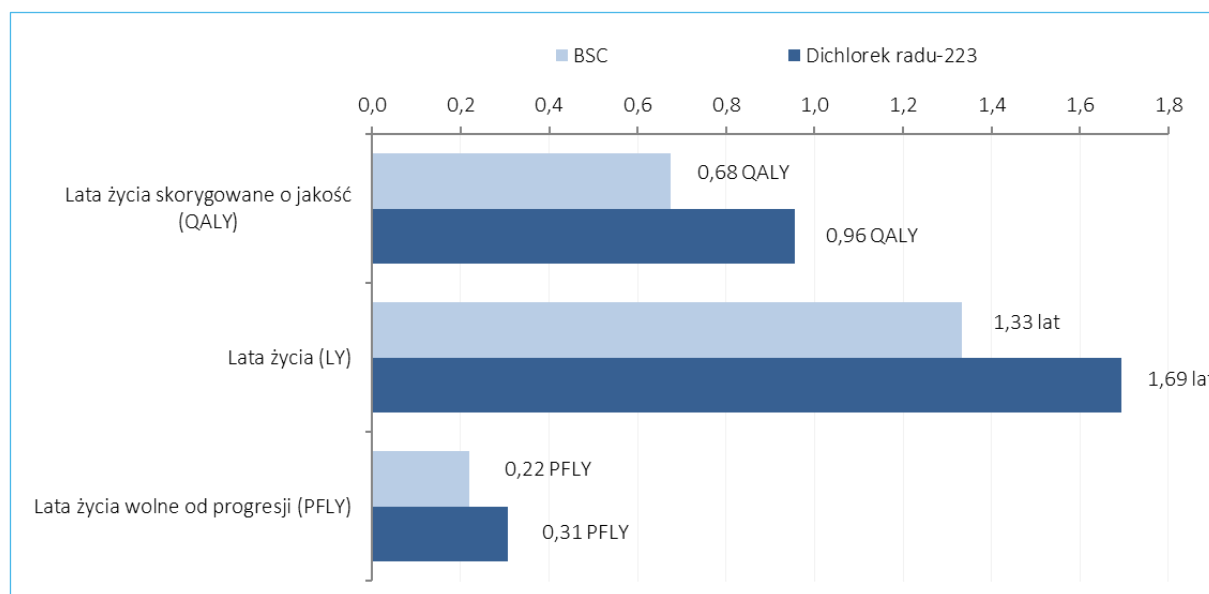
W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie średnich dyskontowanych (na poziomie 3,5% rocznie) wyników zdrowotnych dla porównywanych w modelu strategii leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

Tabela 36. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia CRPC (Ra-223 vs BSC).

Wyniki zdrowotne	Strategia leczenia	
	Dichlorek radu-223	BSC
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	0,955	0,675
Lata życia (LY)	1,694	1,334
Lata życia wolne od progresji (PFLY)	0,306	0,220

Uzyskane wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 24. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia CRPC (Ra-223 vs BSC).



Zastosowanie leczenia z udziałem produktu Xofigo® jako terapii dodanej do najlepszego postępowania objawowego prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby o 1,0 miesiąca, całkowitego czasu przeżycia o 4,3 miesiąca oraz przeżycia skorygowanego o jakość o 0,28 QALY, licząc w wartościach dyskontowanych.

10.1.2 Dichlorek radu-223 vs docetaksel

Zestawienie kosztów Ra-223 i docetakselu przedstawiono w poniższych tabelach, w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, przyjmując perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie. Koszty w ramieniu dichloru radu-223 przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

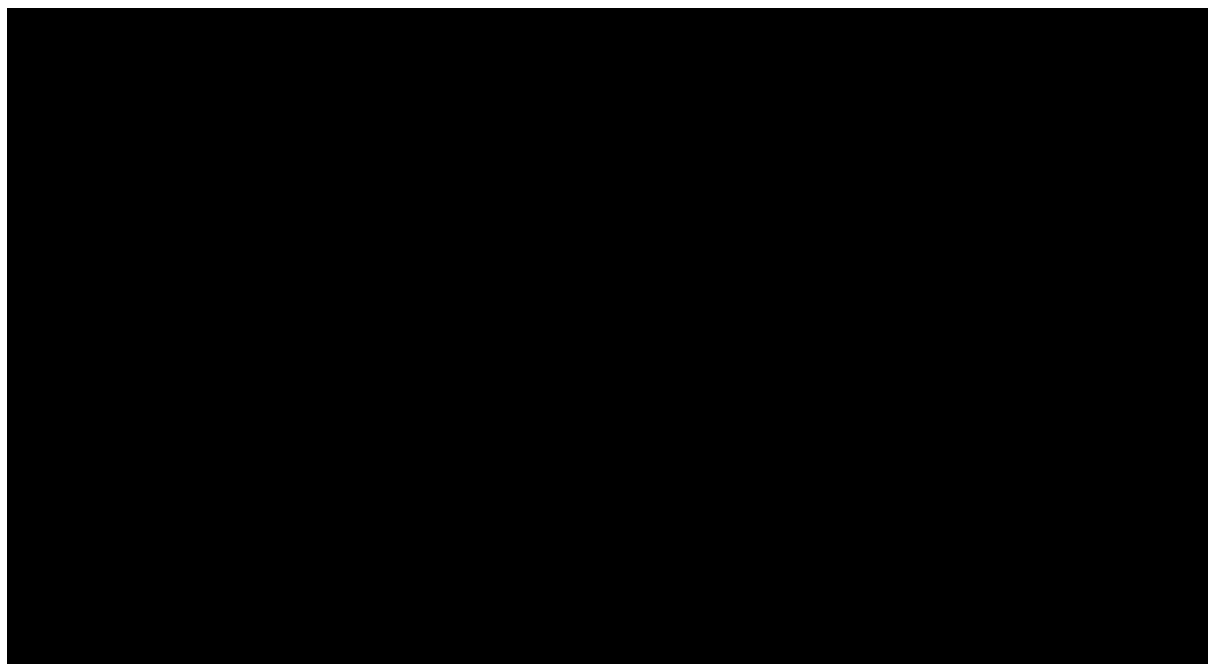
Tabela 37. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (Ra-223 vs DOC).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Dichlorek radu-223 (Xofigo)		Docetaksel + prednizon (DOC + prednizon)
	z uwzględnieniem RSS	bez uwzględnienia RSS	
Interwencja (nie wliczając BSC)	████████	████████	1 263 zł
Podanie interwencji	5 018 zł	5 018 zł	6 076 zł
Monitorowanie / diagnostyka / BSC	23 421 zł	23 421 zł	15 402 zł
Dalsze aktywne leczenie po progresji	11 767 zł	11 767 zł	14 088 zł
Koszty schyłku życia	14 674 zł	14 674 zł	14 880 zł
Koszty zdarzeń kostnych (SRE)	3 949 zł	3 949 zł	3 587 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	2 461 zł	2 461 zł	3 720 zł
Łączny koszt	████████	████████	59 016 zł

Całkowity koszt leczenia opornego na kastrację RGK z perspektywy płatnika publicznego, przypadający na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, wynosi ██████████ w ramieniu dichloru radu-223 (odpowiednio z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS) oraz 59,0 tys. zł u chorych otrzymujących docetaksel (DOC) w skojarzeniu z prednizonem.

Strukturę kosztów, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla Xofigo, przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 25. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (PPP; z uwzględnieniem RSS; Ra-223 vs DOC).



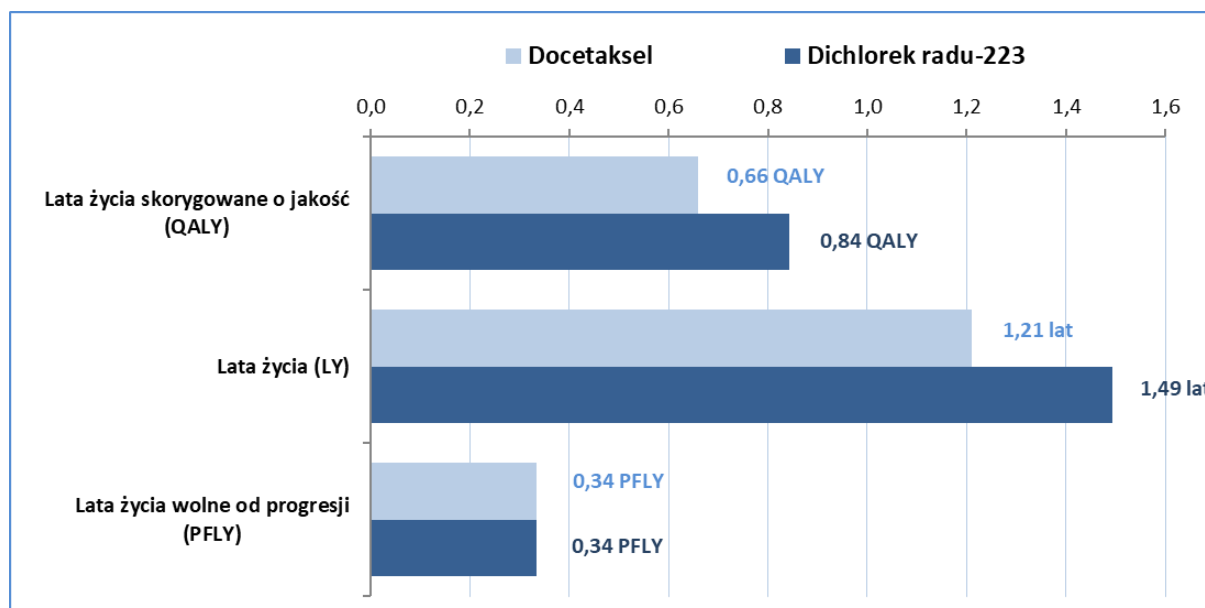
Kwota refundacji produktu leczniczego Xofigo® stanowi [redacted] całkowitych kosztów w ramieniu leczonym dichlorem radu-223. W ramieniu DOC + prednizon, najistotniejszą składową kosztu stanowi BSC, diagnostyka i monitorowanie choroby (26%).

Zestawienie dyskontowanych (na poziomie 3,5% rocznie) wyników zdrowotnych dla porównania Ra-223 vs DOC, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia CRPC (Ra-223 vs DOC).

Wyniki zdrowotne	Strategia leczenia	
	Dichlorek radu-223	DOC + prednizon
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	0,843	0,660
Lata życia (LY)	1,494	1,211
Lata życia wolne od progresji (PFLY)	0,335	0,335

Wykres 26. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (Ra-223 vs DOC).



Zastosowanie Ra-223 zamiast chemioterapii opartej na docetakselu prowadzi do wydłużenia całkowitego czasu przeżycia o 3,4 miesiąca oraz przeżycia skorygowanego o jakość o 0,18 QALY, licząc w wartościach dyskontowanych.

10.1.3 Dichlorek radu-223 vs kabazytaksel

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów Ra-223 w porównaniu z chemioterapią opartą na kabazytakselu, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie. Koszty w ramieniu dichlorku radu-223 przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 39. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (Ra-223 vs CAB).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Dichlorek radu-223 (Xofigo)		Kabazytaksel + prednizon (CAB + prednizon)
	z uwzględnieniem RSS	bez uwzględnienia RSS	
Interwencja (nie wliczając BSC)	██████████	██████████	17 151 zł
Podanie interwencji	5 018 zł	5 018 zł	4 789 zł
Monitorowanie / diagnostyka / BSC	22 240 zł	22 240 zł	15 452 zł

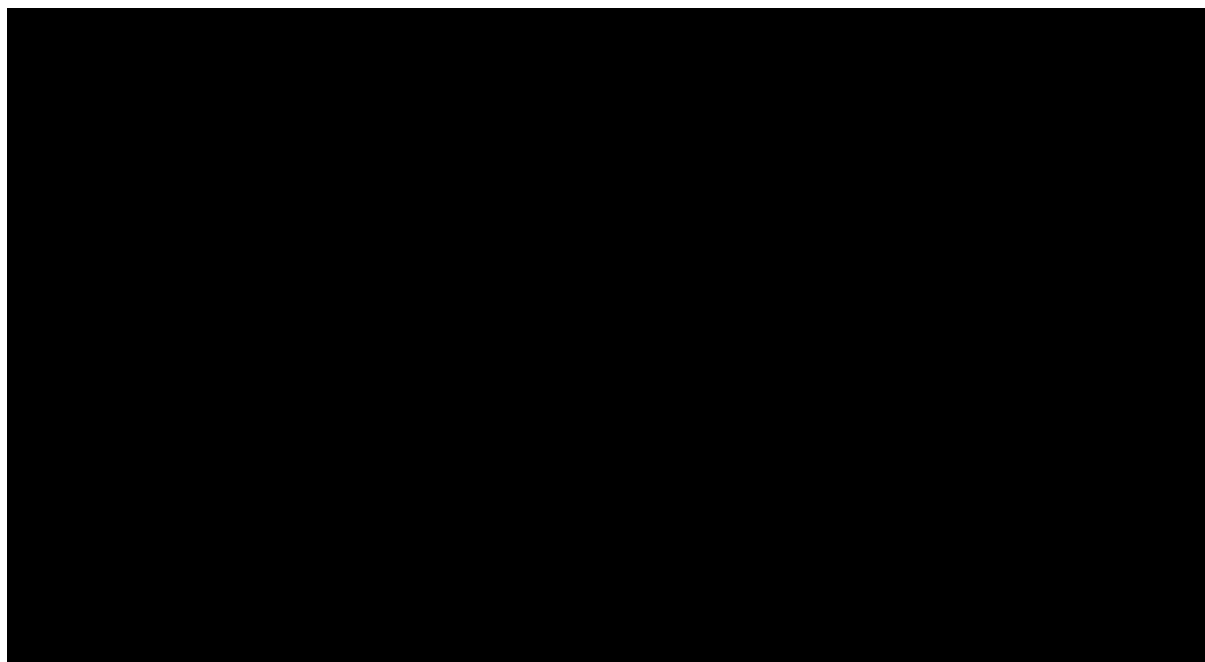
Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Dichlorek radu-223 (Xofigo)		Kabazytaksel + prednizon (CAB + prednizon)
	z uwzględnieniem RSS	bez uwzględnienia RSS	
Dalsze aktywne leczenie po progresji	14 088 zł	14 088 zł	0 zł
Koszty schyłku życia	14 761 zł	14 761 zł	14 943 zł
Koszty zdarzeń kostnych (SRE)	4 070 zł	4 070 zł	3 832 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	2 461 zł	2 461 zł	7 343 zł
Łączny koszt	██████████	██████████	63 509 zł

Całkowity koszt leczenia opornego na kastrację RGK z perspektywy płatnika publicznego, przypadający na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, wynosi ██████████ w ramieniu dichlorku radu-223 (odpowiednio z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS) oraz 63,5 tys. zł u chorych otrzymujących kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem (CAB). Uzyskane wyniki zobrazowano na poniższym wykresie, w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Wykres 27. . Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (PPP; z uwzględnieniem RSS; Ra-223 vs CAB).



Kwota refundacji produktu leczniczego Xofigo® stanowi ██████████ całkowitych kosztów w ramieniu leczonym dichlorkiem radu-223. W ramieniu kabazytakselu, największy udział w łącznym koszcie miały koszty leku (27%).

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie średnich dyskontowanych (na poziomie 3,5% rocznie) wyników zdrowotnych dla porównywanych w modelu strategii leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

Tabela 40. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia CRPC (Ra-223 vs CAB)

Wyniki zdrowotne	Strategia leczenia	
	Dichlorek radu-223	CAB + prednizon
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	0,766	0,566
Lata życia (LY)	1,378	1,129
Lata życia wolne od progresji (PFLY)	0,276	0,276

Zastosowanie Ra-223 zamiast chemioterapii opartej na kabazytakselu prowadzi do wydłużenia całkowitego czasu przeżycia o 3,0 miesiąca oraz przeżycia skorygowanego o jakość o 0,20 QALY, licząc w wartościach dyskontowanych.

10.2 Wyniki analizy kosztów użyteczności

Wyniki analizy kosztów-użyteczności zastosowania dichlorku radu-223, przedstawiono kolejno w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Xofigo, z perspektywy płatnika publicznego (PPP).

10.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego dichlorek radu-223 zamiast strategii opcjonalnej, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastosowania terapii dichlorkiem radu-223 oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), przyjmując perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Tabela 41. Wyniki analizy kosztów-użyteczności produktu Xofigo (analiza podstawowa; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Ra-223 vs BSC					
Dichlorek radu-223 (Xofigo)	████████	0,955	████████	0,280	████████
BSC	39 262 zł	0,675			

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Ra-223 vs DOC + prednizon					
Dichlorek radu-223 (Xofigo)	████████	0,843	████████	0,182	████████
Docetaksel + prednizon	59 016 zł	0,660			
Ra-223 vs CAB + prednizon					
Dichlorek radu-223 (Xofigo)	████████	0,766	████████	0,200	████████
Kabazytaksel + prednizon	63 509 zł	0,566			

W analizie podstawowej CUA z uwzględnieniem RSS dla Xofigo, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania dichlorku radu-223 zamiast komparatora wynosi:

- ██████████ w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym (BSC)
- ██████████ w porównaniu z docetakselem (w skojarzeniu z prednizonem)
- ██████████ w porównaniu z kabazytakselem (w skojarzeniu z prednizonem).

Dodatkowy efekt zdrowotny Ra-223 w postaci lat życia skorygowanych o jakość wynosi 0,28 QALY względem BSC, 0,18 QALY względem DOC oraz 0,20 QALY względem CAB. Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego są wyższe w ramieniu Ra-223 odpowiednio o: ██████████ w horyzoncie dożywo-

10.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki podstawowe CUA w wariacie bez uwzględnienia RSS dla Xofigo przedstawia Tabela 42.

Tabela 42. Wyniki analizy kosztów-użyteczności produktu Xofigo (analiza podstawowa; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Ra-223 vs BSC					
Dichlorek radu-223 (Xofigo)	████████	0,955	████████	0,280	████████
BSC	39 262 zł	0,675			
Ra-223 vs DOC + prednizon					
Dichlorek radu-223 (Xofigo)	████████	0,843	████████	0,182	████████
Docetaksel + prednizon	59 016 zł	0,660			

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Ra-223 vs CAB + prednizon					
Dichlorek radu-223 (Xofigo)	██████████	0,766	██████████	0,200	██████████
Kabazytaksel + prednizon	63 509 zł	0,566			

W analizie podstawowej CUA bez uwzględnienia RSS dla Xofigo, Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania dichlorku radu-223 zamiast komparatora wynosi:

- ██████████ w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym (BSC)
- ██████████ w porównaniu z docetakselem (w skojarzeniu z prednizonem)
- ██████████ w porównaniu z kabazytakselem (w skojarzeniu z prednizonem).

Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego są wyższe w ramieniu Ra-223 odpowiednio o: ██████████ w horyzoncie dożywo-tnym.

10.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając cenę zbytu netto produktu leczniczego Xofigo® (1100 kBq/mL), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia strategii opcjonalnej terapią dichlorkiem radu-223, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (190 380 zł/QALY).

Analizę wykonano dla wariantów bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Ponieważ proponowany mechanizm dzielenia ryzyka polega na obniżeniu ceny leku dla szpitali (prosty mechanizm rabatowy), progowa cena efektywna jest wspólna dla wariantów z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS dla Xofigo.

Wyniki analizy progowej ceny produktu Xofigo® (1100 kBq/mL roztwór do wstrzykiwań) w ramach analizy kosztów-użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Tabela 43. Analiza progowa ceny produktu Xofigo® (1100 kBq/mL roztwór do wstrzykiwań).

Porównanie	Progowa CZN Xofigo [zł]
Ra-223 vs BSC	██████████
Ra-223 vs DOC + prednizon	██████████
Ra-223 vs CAB + prednizon	██████████

Cena zbytu netto produktu leczniczego Xofigo®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY z perspektywy płatnika publicznego jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, wynosi ██████████ w zależności od przyjętego komparatora.

11 Wyniki analizy wrażliwości

Testowane w ramach analizy wrażliwości warianty oraz scenariusze przedstawiono w Rozdziale 9.2. Analizę wrażliwości dla podstawowej analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono oddzielnie ze względu na perspektywę (PPP; PPP+P) oraz instrument dzielenia ryzyka (nieuwzględnienie; uwzględnienie). Wyniki przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

11.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

11.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższych tabelach, kolejno dla porównania z BSC (Tabela 44), docetaksem (Tabela 45) i kabazytaksem (Tabela 46), przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z uwzględnieniem RSS dla produktu Xofigo, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii Ra-223;
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii Ra-223;
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii Ra-223 oraz zmiany ICUR względem analizy podstawowej
- progowej ceny zbytu netto produktu Xofigo, tj. CZN, przy której wartość ICUR osiąga próg opłacalności 190 380 zł/QALY.

Tabela 44. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs BSC; z uwzględnieniem RSS.

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Ra-233 [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Ra-233 [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Progowa CZN [zł]
Wariant podstawowy	██████	39 262 zł	██████	0,955	0,675	0,280	██████	█	██████
OS – model log-logistyczny	██████	39 304 zł	██████	0,945	0,680	0,265	██████	█	██████
OS – model Weibulla	██████	37 194 zł	██████	0,796	0,590	0,205	██████	█	██████
PFS – model log-logistyczny	██████	39 307 zł	██████	0,955	0,675	0,280	██████	█	██████
PFS – model Weibulla	██████	39 239 zł	██████	0,955	0,675	0,280	██████	█	██████
ocena progresji wg ALP	██████	38 406 zł	██████	0,951	0,675	0,276	██████	█	██████
Min. liczba podań Xofigo®	██████	39 262 zł	██████	0,955	0,675	0,280	██████	█	██████
Max. liczba podań Xofigo®	██████	39 262 zł	██████	0,955	0,675	0,280	██████	█	██████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Ghatnekar 2014</i>)	██████	39 262 zł	██████	0,997	0,767	0,230	██████	█	██████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Xu 2022</i>)	██████	39 262 zł	██████	0,652	0,491	0,160	██████	█	██████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Nilsson 2016</i>)	██████	39 262 zł	██████	0,905	0,622	0,282	██████	█	██████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Zeng 2022</i>)	██████	39 262 zł	██████	0,850	0,640	0,210	██████	█	██████
Dyskontowanie: 5 i 5%	██████	39 262 zł	██████	0,940	0,667	0,273	██████	█	██████
Brak dyskontowania	██████	40 735 zł	██████	0,995	0,697	0,298	██████	█	██████
Horyzont pośredni (5 lat)	██████	38 481 zł	██████	0,909	0,655	0,254	██████	█	██████

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Tabela 45. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs DOC; z uwzględnieniem RSS.

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Ra-233 [zł]	Koszty – DOC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Ra-233 [QALY]	Efekty – DOC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Progowa CZN [zł]
Wariant podstawowy	████████	59 016 zł	████████	0,843	0,660	0,182	████████	█	████████
HR zgonu z <i>Caffo 2021</i>	████████	59 199 zł	████████	0,843	0,667	0,176	████████	█	████████
Min. liczba podań Xofigo®	████████	59 016 zł	████████	0,843	0,660	0,182	████████	█	████████
Max. liczba podań Xofigo®	████████	59 016 zł	████████	0,843	0,660	0,182	████████	█	████████
Z uwzględnieniem max jednej dalszej linii leczenia	████████	59 016 zł	████████	0,843	0,660	0,182	████████	█	████████
Min. liczba cykli DOC	████████	57 181 zł	████████	0,843	0,660	0,182	████████	█	████████
Max. liczba cykli DOC	████████	60 850 zł	████████	0,843	0,660	0,182	████████	█	████████
Założenie użyteczności dla CTH jak dla BSC	████████	59 016 zł	████████	0,843	0,605	0,238	████████	█	████████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Ghatnekar 2014</i>)	████████	59 016 zł	████████	0,885	0,700	0,185	████████	█	████████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Xu 2022</i>)	████████	59 016 zł	████████	0,591	0,472	0,119	████████	█	████████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Nilsson 2016</i>)	████████	59 016 zł	████████	0,793	0,619	0,173	████████	█	████████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Zeng 2022</i>)	████████	59 016 zł	████████	0,755	0,595	0,159	████████	█	████████
Dyskontowanie: 5 i 5%	████████	59 016 zł	████████	0,835	0,656	0,179	████████	█	████████
Brak dyskontowania	████████	60 046 zł	████████	0,863	0,671	0,191	████████	█	████████
Horyzont pośredni (5 lat)	████████	59 002 zł	████████	0,841	0,660	0,181	████████	█	████████

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Tabela 46. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs CAB; z uwzględnieniem RSS.

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Ra-233 [zł]	Koszty – CAB [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Ra-233 [QALY]	Efekty – CAB [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Progowa CZN [zł]
Wariant podstawowy	████████	63 509 zł	████████	0,766	0,566	0,200	████████	█	████████
HR zgonu z <i>Caffo 2021</i>	████████	63 668 zł	████████	0,766	0,572	0,195	████████	█	████████
Min. liczba podań Xofigo®	████████	63 509 zł	████████	0,766	0,566	0,200	████████	█	████████
Max. liczba podań Xofigo®	████████	63 509 zł	████████	0,766	0,566	0,200	████████	█	████████
Min. liczba cykli CAB	████████	57 888 zł	████████	0,766	0,566	0,200	████████	█	████████
Max. liczba cykli CAB	████████	69 130 zł	████████	0,766	0,566	0,200	████████	█	████████
Założenie użyteczności dla CTH jak dla BSC	████████	63 509 zł	████████	0,766	0,514	0,252	████████	█	████████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Ghatnekar 2014</i>)	████████	63 509 zł	████████	0,802	0,600	0,203	████████	█	████████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Xu 2022</i>)	████████	63 509 zł	████████	0,526	0,381	0,144	████████	█	████████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Nilsson 2016</i>)	████████	63 509 zł	████████	0,728	0,533	0,194	████████	█	████████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Zeng 2022</i>)	████████	63 509 zł	████████	0,684	0,504	0,180	████████	█	████████
Dyskontowanie: 5 i 5%	████████	63 509 zł	████████	0,760	0,562	0,198	████████	█	████████
Brak dyskontowania	████████	64 356 zł	████████	0,781	0,575	0,207	████████	█	████████
Horyzont pośredni (5 lat)	████████	63 507 zł	████████	0,766	0,566	0,200	████████	█	████████

W każdym z rozważanych wariantów analizy wrażliwości, terapia z zastosowaniem produktu Xofigo® pozostawała bardziej skuteczna i bardziej kosztowna od leczenia wyłącznie objawowego. Największy wzrost inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (o 39-75% względem oszacowania podstawowego, w zależności od komparatora) zaobserwowano przy założeniu alternatywnego zestawu użyteczności z literatury (*Xu 2022*); należy jednak

zaznaczyć, że populacja badania odbiegała od charakterystyki populacji docelowej analizy. W pozostałych wariantach AW dla porównania z BSC, zmiana wskaźnika ICUR nie przekraczała 35%; [REDACTED].

Wyniki analizy dla porównania z DOC (bez możliwości późniejszego podania Xofigo) i CAB były stabilne: zmiana ICUR, poza omawianym skrajnym wariantem użyteczności, nie przekraczała 25%, [REDACTED].

11.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Wyniki AW w wariacie bez uwzględnienia RSS dla produktu Xofigo przedstawiono poniżej, kolejno dla porównania z BSC (Tabela 47), docetakselem (Tabela 48) i kabazytakselem (Tabela 49).

Tabela 47. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs BSC; bez uwzględnienia RSS.

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Ra-233 [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Ra-233 [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Progowa CZN [zł]
Wariant podstawowy	[REDACTED]	39 262 zł	[REDACTED]	0,955	0,675	0,280	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
OS – model log-logistyczny	[REDACTED]	39 304 zł	[REDACTED]	0,945	0,680	0,265	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
OS – model Weibulla	[REDACTED]	37 194 zł	[REDACTED]	0,796	0,590	0,205	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PFS – model log-logistyczny	[REDACTED]	39 307 zł	[REDACTED]	0,955	0,675	0,280	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PFS – model Weibulla	[REDACTED]	39 239 zł	[REDACTED]	0,955	0,675	0,280	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ocena progresji wg ALP	[REDACTED]	38 406 zł	[REDACTED]	0,951	0,675	0,276	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Min. liczba podań Xofigo®	[REDACTED]	39 262 zł	[REDACTED]	0,955	0,675	0,280	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Max. liczba podań Xofigo®	[REDACTED]	39 262 zł	[REDACTED]	0,955	0,675	0,280	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Ra-233 [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Ra-233 [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Progowa CZN [zł]
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Ghatnekar 2014</i>)	████████	39 262 zł	████████	0,997	0,767	0,230	████████	█	████████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Xu 2022</i>)	████████	39 262 zł	████████	0,652	0,491	0,160	████████	█	████████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Nilsson 2016</i>)	████████	39 262 zł	████████	0,905	0,622	0,282	████████	█	████████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Zeng 2022</i>)	████████	39 262 zł	████████	0,850	0,640	0,210	████████	█	████████
Dyskontowanie: 5 i 5%	████████	39 262 zł	████████	0,940	0,667	0,273	████████	█	████████
Brak dyskontowania	████████	40 735 zł	████████	0,995	0,697	0,298	████████	█	████████
Horyzont pośredni (5 lat)	████████	38 481 zł	████████	0,909	0,655	0,254	████████	█	████████

Tabela 48. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs DOC; bez uwzględnienia RSS.

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Ra-233 [zł]	Koszty – DOC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Ra-233 [QALY]	Efekty – DOC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Progowa CZN [zł]
Wariant podstawowy	████████	59 016 zł	████████	0,843	0,660	0,182	████████	█	████████
HR zgonu z <i>Caffo 2021</i>	████████	59 199 zł	████████	0,843	0,667	0,176	████████	█	████████
Min. liczba podań Xofigo®	████████	59 016 zł	████████	0,843	0,660	0,182	████████	█	████████
Max. liczba podań Xofigo®	████████	59 016 zł	████████	0,843	0,660	0,182	████████	█	████████
Z uwzględnieniem max jednej dalszej linii leczenia	████████	59 016 zł	████████	0,843	0,660	0,182	████████	█	████████
Min. liczba cykli DOC	████████	57 181 zł	████████	0,843	0,660	0,182	████████	█	████████
Max. liczba cykli DOC	████████	60 850 zł	████████	0,843	0,660	0,182	████████	█	████████
Założenie użyteczności dla CTH jak dla BSC	████████	59 016 zł	████████	0,843	0,605	0,238	████████	█	████████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Ghatnekar 2014</i>)	████████	59 016 zł	████████	0,885	0,700	0,185	████████	█	████████

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Ra-233 [zł]	Koszty – DOC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Ra-233 [QALY]	Efekty – DOC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Progowa CZN [zł]
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Xu 2022</i>)	████████	59 016 zł	████████	0,591	0,472	0,119	████████	█	████████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Nilsson 2016</i>)	████████	59 016 zł	████████	0,793	0,619	0,173	████████	█	████████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Zeng 2022</i>)	████████	59 016 zł	████████	0,755	0,595	0,159	████████	█	████████
Dyskontowanie: 5 i 5%	████████	59 016 zł	████████	0,835	0,656	0,179	████████	█	████████
Brak dyskontowania	████████	60 046 zł	████████	0,863	0,671	0,191	████████	█	████████
Horyzont pośredni (5 lat)	████████	59 002 zł	████████	0,841	0,660	0,181	████████	█	████████

Tabela 49. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs CAB; bez uwzględnienia RSS.

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Ra-233 [zł]	Koszty – CAB [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Ra-233 [QALY]	Efekty – CAB [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Progowa CZN [zł]
Wariant podstawowy	████████	63 509 zł	████████	0,766	0,566	0,200	████████	█	████████
HR zgonu z <i>Caffo 2021</i>	████████	63 668 zł	████████	0,766	0,572	0,195	████████	█	████████
Min. liczba podań Xofigo®	████████	63 509 zł	████████	0,766	0,566	0,200	████████	█	████████
Max. liczba podań Xofigo®	████████	63 509 zł	████████	0,766	0,566	0,200	████████	█	████████
Min. liczba cykli CAB	████████	57 888 zł	████████	0,766	0,566	0,200	████████	█	████████
Max. liczba cykli CAB	████████	69 130 zł	████████	0,766	0,566	0,200	████████	█	████████
Założenie użyteczności dla CTH jak dla BSC	████████	63 509 zł	████████	0,766	0,514	0,252	████████	█	████████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Ghatnekar 2014</i>)	████████	63 509 zł	████████	0,802	0,600	0,203	████████	█	████████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Xu 2022</i>)	████████	63 509 zł	████████	0,526	0,381	0,144	████████	█	████████
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Nilsson 2016</i>)	████████	63 509 zł	████████	0,728	0,533	0,194	████████	█	████████

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Ra-233 [zł]	Koszty – CAB [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – Ra-233 [QALY]	Efekty – CAB [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Progowa CZN [zł]
Alternatywny zestaw użyteczności (<i>Zeng 2022</i>)	████████	63 509 zł	████████	0,684	0,504	0,180	████████	██	████████
Dyskontowanie: 5 i 5%	████████	63 509 zł	████████	0,760	0,562	0,198	████████	██	████████
Brak dyskontowania	████████	64 356 zł	████████	0,781	0,575	0,207	████████	██	████████
Horyzont pośredni (5 lat)	████████	63 507 zł	████████	0,766	0,566	0,200	████████	██	████████

W każdym wariantcie AW bez uwzględnienia RSS, wnioskowana technologia pozostaje bardziej skuteczna i bardziej kosztowna od komparatora, ██████████

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

11.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej wygenerowano przeprowadzając 500 niezależnych symulacji modelu przy ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

11.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (wartości średnie o odchylenia standardowe kosztów i efektów oraz punktowe oszacowania wskaźnika ICUR) z perspektywy płatnika publicznego (PPP), dla porównania Ra-223 z BSC, docetakselem i kabazytakselem, w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Xofigo.

Tabela 50. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności produktu Xofigo; z uwzględnieniem RSS.

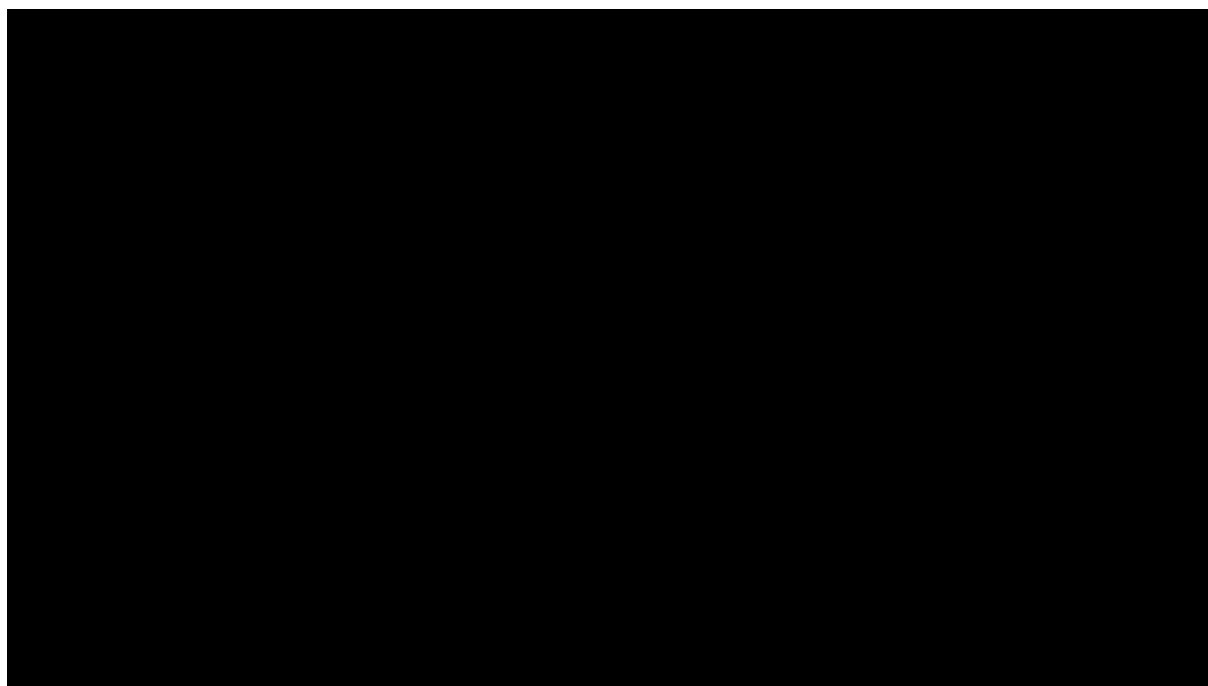
Kategoria	Statystyka	Ra-223	komparator	Różnica (Ra-223 vs komparator)
Ra-223 vs BSC				
Całkowite koszty - średnia (SD)	Średnia	████████	39 399 zł	████████
	SE	1 233 zł	1 324 zł	1 806 zł
Całkowita liczba QALY - średnia (SD)	Średnia	0,956	0,680	0,275
	SE	0,051	0,055	0,074
ICUR [zł/QALY]		-	-	████████
Ra-223 vs DOC + prednizon				
Całkowite koszty - średnia (SD)	Średnia	████████	58 897 zł	████████
	SE	1 529 zł	3 706 zł	3 523 zł
Całkowita liczba QALY - średnia (SD)	Średnia	0,832	0,658	0,174
	SE	0,056	0,130	0,126
ICUR [zł/QALY]		-	-	████████
Ra-223 vs CAB + prednizon				
Całkowite koszty - średnia (SD)	Średnia	████████	63 477 zł	████████
	SE	1 178 zł	3 304 zł	3 158 zł
Całkowita liczba QALY - średnia (SD)	Średnia	0,759	0,567	0,192
	SD	0,041	0,113	0,110
ICUR [zł/QALY]		-	-	████████

Średnie – całkowite i inkrementalne – koszty i wyniki zdrowotne, jak również wartości wskaźnika ICUR w PSA są zbliżone do uzyskanych w analizie podstawowej (por. Rozdział 10.2.1).

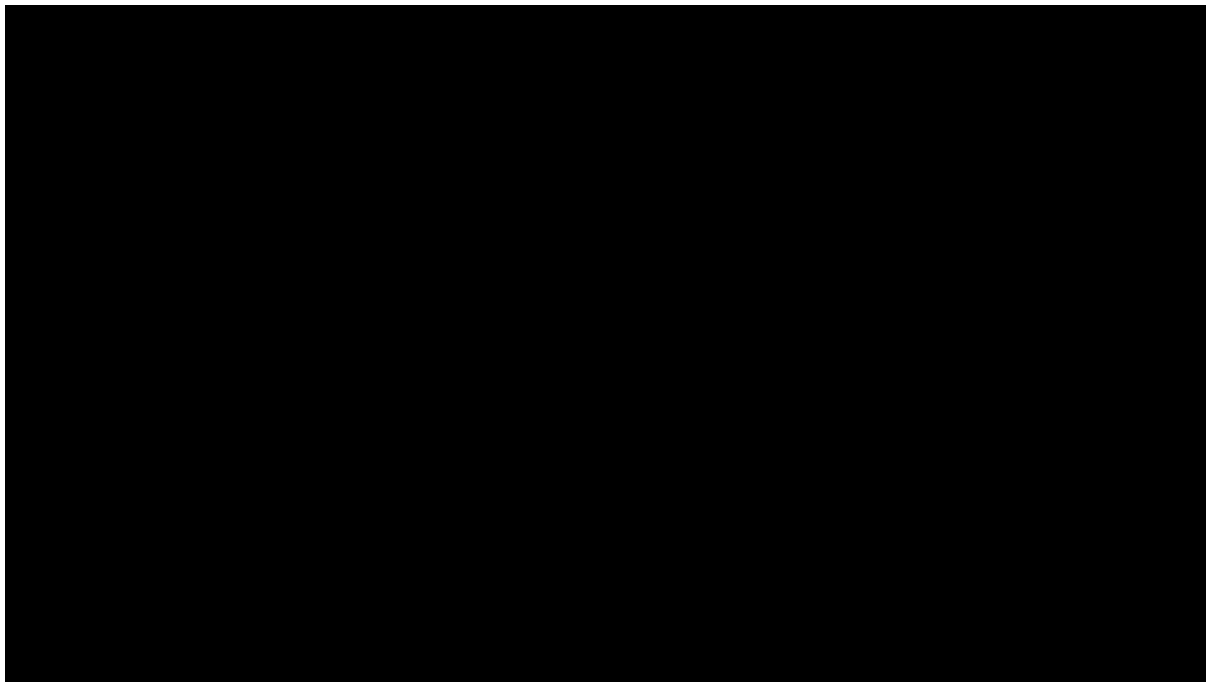
Niepewność wyników modelu zobrazowano za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między strategiami Ra-223 a komparatorem, uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem Xofigo.

Wyniki analizy probabilistycznej względem poszczególnych komparatorów, przedstawiono na poniższych wykresach w postaci krzywej akceptowalności, obrazującej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności strategii z zastosowaniem dichloreku radu-223, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY). Prawdopodobieństwo w danym punkcie krzywej obliczono jako odsetek prób symulacji PSA, dla których obliczony ICUR nie przekraczał zadanej wartości gotowości do płacenia (WTP) za QALY.

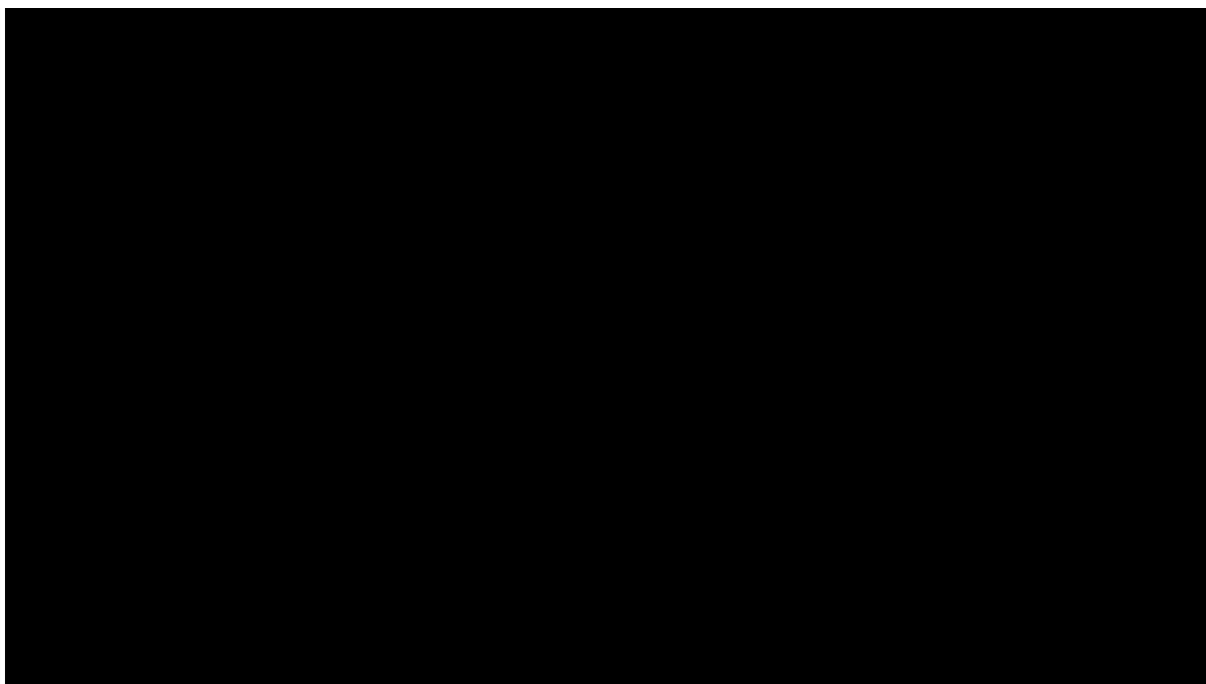
Wykres 28. Krzywa akceptowalności dla strategii Ra-223 vs BSC; z uwzględnieniem RSS.



Wykres 29. Krzywa akceptowalności dla strategii Ra-223 vs DOC; z uwzględnieniem RSS.



Wykres 30. Krzywa akceptowalności dla strategii Ra-223 vs CAB; z uwzględnieniem RSS.



Prawdopodobieństwo, że zastosowanie produktu Xofigo zamiast komparatora jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

jednego mieszkańca (190 380 zł/QALY), wynosi kolejno: [REDACTED]

w wariancie z uwzględnieniem RSS dla Xofigo.

11.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (wartości średnie o odchylenia standardowe kosztów i efektów oraz punktowe oszacowania wskaźnika ICUR) z perspektywy płatnika publicznego (PPP), dla porównania Ra-223 z BSC, docetaksem i kabazytaksem, w wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Xofigo.

Tabela 51. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności produktu Xofigo; bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Statystyka	Ra-223	komparator	Różnica (Ra-223 vs komparator)
Ra-223 vs BSC				
Całkowite koszty - średnia (SD)	Średnia	[REDACTED]	39 373 zł	[REDACTED]
	SE	1 827 zł	1 418 zł	2 323 zł
Całkowita liczba QALY - średnia (SD)	Średnia	0,953	0,679	0,273
	SE	0,058	0,057	0,081
ICUR [zł/QALY]		-	-	[REDACTED]
Ra-223 vs DOC + prednizon				
Całkowite koszty - średnia (SD)	Średnia	[REDACTED]	58 894 zł	[REDACTED]
	SE	2 054 zł	3 827 zł	3 921 zł
Całkowita liczba QALY - średnia (SD)	Średnia	0,835	0,659	0,177
	SE	0,056	0,135	0,132
ICUR [zł/QALY]		-	-	[REDACTED]
Ra-223 vs CAB + prednizon				
Całkowite koszty - średnia (SD)	Średnia	[REDACTED]	63 636 zł	[REDACTED]
	SE	1 735 zł	3 197 zł	3 437 zł
Całkowita liczba QALY - średnia (SD)	Średnia	0,763	0,570	0,193
	SD	0,043	0,113	0,113
ICUR [zł/QALY]		-	-	[REDACTED]

Średnie – całkowite i inkrementalne – koszty i wyniki zdrowotne, jak również wartości wskaźnika ICUR w PSA są zbliżone do uzyskanych w analizie podstawowej (por. Rozdział 10.2.2)

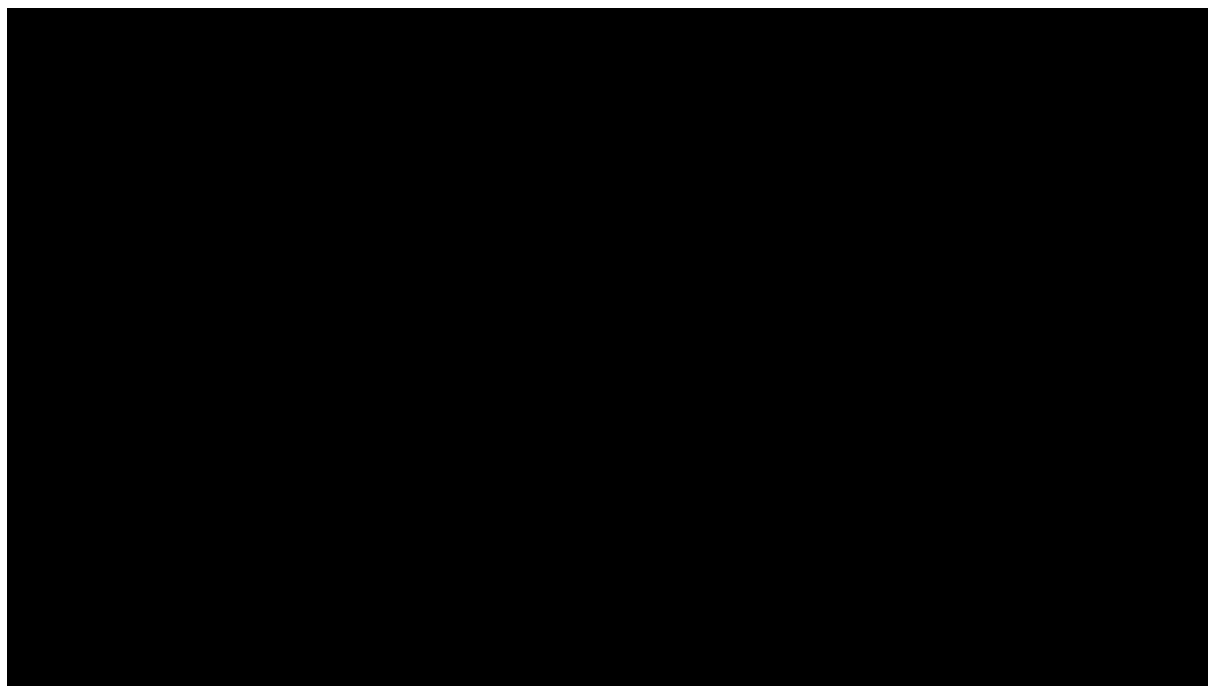
Wyniki analizy probabilistycznej względem poszczególnych komparatorów, przedstawiono na poniższych wykresach w postaci krzywej akceptowalności, obrazującej prawdopodobieństwo kosztowej

Xofigo (dichlorek radu-223)

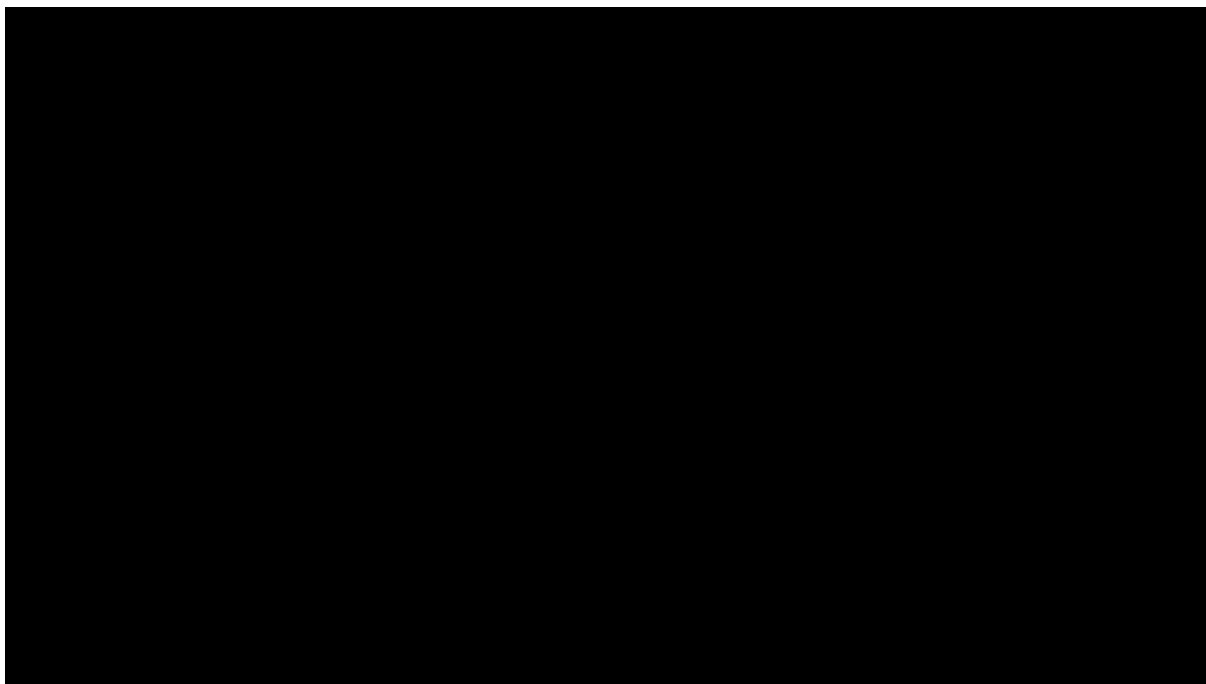
u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

efektywności strategii z zastosowaniem dichlorku radu-223, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY). Prawdopodobieństwo w danym punkcie krzywej obliczono jako odsetek prób symulacji PSA, dla których obliczony ICUR nie przekraczał zadanej wartości gotowości do płacenia (WTP) za QALY.

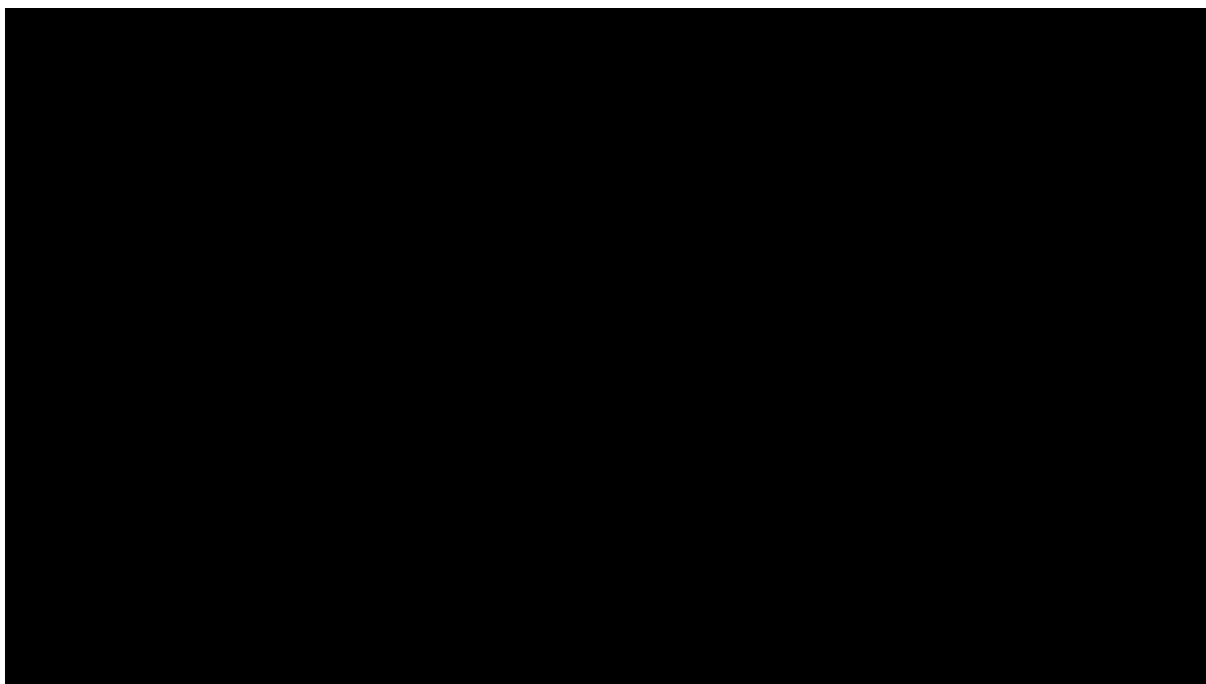
Wykres 31. Krzywa akceptowalności dla strategii Ra-223 vs BSC; bez uwzględnienia RSS.



Wykres 32. Krzywa akceptowalności dla strategii Ra-223 vs DOC; bez uwzględnienia RSS.



Wykres 33. Krzywa akceptowalności dla strategii Ra-223 vs CAB; bez uwzględnienia RSS.



Prawdopodobieństwo, że zastosowanie produktu Xofigo zamiast komparatora jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

jednego mieszkańca (190 380 zł/QALY), wynosi kolejno: [REDAKTOWANE] w wariacie bez uwzględnienia RSS dla Xofigo.

12 Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy

W odniesieniu do wnioskowanej interwencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023); zob. Tabela 52.

Tabela 52. Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy.

Koszt	Populacja uprzednio nie leczona DOC		Populacja uprzednio leczona DOC	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Koszt stosowania wnioskowanej technologii (Xofigo)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wynik zdrowotny technologii opcjonalnych (QALY)	0,660		0,566	
Współczynnik koszty/efekty (CUR) technologii opcjonalnej	89 398 zł		112 216 zł	
Koszt stosowania technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania	59 016 zł		63 509 zł	
CZN Xofigo, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	

* technologią opcjonalną o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów były: DOC (populacja uprzednio nie leczona DOC) i CAB (populacja uprzednio leczona DOC)
[REDAKTOWANE]

13 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy podsumowano w poniższych punktach.

- Krzywe przeżycia w ramionach wnioskowanej technologii (Xofigo) oraz najlepszego leczenia objawowego (BSC) pochodziły z rejestracyjnego badania RCT (ALSYMPCA); kryteria włączenie do badania ALSYMPCA różniły się częściowo od wnioskowanych rozszerzonych kryteriów włączenia do programu lekowego. Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego, leczenie dichlorekiem radu-223 będzie możliwe do wprowadzenia po uprzedniej NHA zastosowanej na dowolnym etapie choroby (mCRPC / nmCRPC / mHSPC) oraz – w przypadku przesłanek klinicznych – także przed zastosowaniem chemioterapii, podczas gdy do badania ALSYMPCA włączano pacjentów uprzednio

przeleczonych docetakselem lub pacjentów nie leczonych CTH z następujących powodów: stan zdrowia nie pozwalający na leczenie docetakselem, odmowa takiego leczenia lub brak dostępności docetakselu. Ponadto, badanie prowadzono przed upowszechnieniem leków hormonalnych nowej generacji, których uprzednie zastosowanie (lub przeciwwskazania do zastosowania) jest jednym z kryterium kwalifikacji do leczenia dichlokiem radu-223 w programie lekowym. Z tego względu, oszacowania wyników zdrowotnych w modelu są obarczone niepewnością. Zważywszy jednak na fakt, że wnioskowane rozszerzone kryteria umożliwiają wprowadzenie Xofigo przed CTH, tj. na wcześniejszym etapie choroby niż w badaniu *ALSYMPCA*, przyjęcie w modelu krzywych z badania RCT można uznać za podejście konserwatywne (tj. rzeczywisty czas przeżycia chorych leczonych w rozszerzonych wskazaniach może być dłuższy niż obserwowany w badaniu *ALSYMPCA*).

- Z uwagi na brak badań RCT bezpośrednio porównujących dichlorek radu-223 z docetakselem i kabazitakselem, ocena ekonomiczna produktu Xofigo® względem chemioterapii opiera się na wynikach badań nierandomizowanych oraz porównania pośredniego, charakteryzujących się większym stopniem niepewności niż dowody kliniczne z randomizowanych badań typu *head-to-head*. Populacje uwzględnionych badań jedynie częściowo pokrywały się z populacją docelową analizy.
- Publikowane dane dotyczące użyteczności opornego na kastrację RGK były niskiej jakości; poza danymi EQ-5D z badania *ALSYMPCA* nie odnaleziono wiarygodnych oszacowań użyteczności w populacji zbliżonej do populacji docelowej analizy ekonomicznej (chorzy na mCRPC z przerzutami do kości i bez przerzutów do narządów trzewnych); należy jednak zaznaczyć, że we wskazaniach ocenianych w analizie, produkt Xofigo może być stosowany we wcześniejszych liniach leczenia mCRPC niż w badaniu *ALSYMPCA*, w związku z czym przyjęte użyteczności z badania RCT mogą zaniżać jakość życia pacjentów w modelu; zważywszy na dłuższy czas przeżycia w ramieniu wnioskowanej technologii, przyjęcie użyteczności z badania *ALSYMPCA* należy uznać za konserwatywne (prowadzące do niedoszacowania liczby zyskanych QALY w ramieniu Xofigo).
- Jakość danych dotyczących czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego była niska – proporcja pacjentów z cenzorowaną obserwacją wynosiła 67% w ramieniu Ra-223 i 62% w grupie placebo, co znacząco zmniejszało precyzję oszacowań TSRE. Wysoki odsetek obserwacji uciętych mógł wynikać z harmonogramu obserwacji w badaniu: ocena występowania zdarzeń kostnych była przeprowadzana co 2 miesiące w pierwszych 6 miesiącach, a następnie co 4 miesiące.

14 Dyskusja

Analizę przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Xofigo® w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii nowej generacji.

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Xofigo® wykonano w oparciu o model Markowa poprzez adaptację globalnego modelu kosztów-użyteczności do warunków polskich. W modelu zdefiniowano standardowe stany zdrowotne opisujące progresję zaawansowanych nowotworów (okres wolny od progresji choroby - PFS, okres po progresji choroby – PPS, zgon), przy czym stany PFS i PPS podzielono dodatkowo ze względu na obecność zdarzeń kostnych (brak SRE / po wystąpieniu pierwszego SRE). Z uwagi na wielowymiarowość oceny progresji zaawansowanego RGK, w modelu uwzględniono opcjonalnie dwie alternatywne definicje progresji biochemicznej dla konstrukcji stanów zdrowotnych modelu (progresja PSA lub ALP). W analizie podstawowej wykorzystano standardową definicję progresji wg stężenia PSA, występującą jako kryterium kwalifikacji oraz zakończenia terapii zarówno w programie lekowym jak i w projekcie programu lekowego dla produktu Xofigo®. Struktura użytego modelu ekonomicznego jest wystarczająco prosta, lecz jednocześnie odzwierciedla wszystkie najistotniejsze zdarzenia i stany zdrowotne występujące w przebiegu modelowanej choroby.

W analizie podstawowej kosztów-użyteczności dichloreku radu-223, koszt uzyskania dodatkowego QALY z perspektywy płatnika był porównywalny dla porównania z BSC, docetakselem i kabazytakselem i wyniósł około [REDACTED]

Kluczowe dane kliniczne dotyczące: rozkładów czasu przeżycia: całkowitego (OS), wolnego od progresji (PFS) i wolnego od zdarzeń kostnych (TSRE) dla ocenianej interwencji (Xofigo) oraz leczenia wyłącznie objawowego (BSC) jak również liczby podań produktu Xofigo®, częstości działań niepożądanych oraz użyteczności w stanach PFS i po progresji choroby pochodzą z dużego, randomizowanego badania rejestracyjnego III fazy *ALSYMPCA*. Badanie *ALSYMPCA* charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, a możliwość odniesienia wyników do populacji polskiej jest wzmocniona udziałem w badaniu ośrodków polskich. Najlepsze postępowanie objawowe dopuszczone w obu ramionach badania

ALSYMPCA odpowiada w znacznej mierze polskiej praktyce klinicznej, w związku z czym grupę kontrolną badania (placebo) można uznać za reprezentatywną dla strategii BSC w warunkach polskich.

Dopasowanie krzywych przeżycia (OS i PFS, TSRE) do danych z badania *ALSYMPCA* przeprowadzono w oparciu o indywidualne dane poszczególnych pacjentów (IPD), co stanowi złoty standard modelowania przeżycia (*NICE DSU TSD14*). Testowano najczęściej wykorzystywane w analizach przeżycia modele parametryczne: Weibulla, wykładniczy, Gompertza, log-logistyczny i logarytmiczno-normalny, a wyboru podstawowych modeli dokonano m. in. w oparciu o formalne, statystyczne kryterium jakości dopasowania (AIC). Dla porównania Ra-223 z chemioterapią zakładano stałą wartość hazardu względnego zgonu między Xofigo a komparatorem, co wiązało się z koniecznością użycia modelu o własności proporcjonalnego hazardu w celu tego samego typu krzywych dla porównywanych ramion. Podejście to należy uznać za konserwatywne, gdyż czasy przeżycia uzyskane w modelach Weibulla są niższe od uzyskiwanych w najlepiej dopasowanych do danych modeli AFT (log-normalnym i log-logistycznym).

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych (Rozdział 16.2). Do przeglądu włączono 4 publikowane analizy oraz 4 analizy oceniane przez agencje HTA. We wszystkich analizach zastosowano technikę analizy kosztów-użyteczności z wykorzystaniem modelu Markowa. W większości analiz, produkt Xofigo porównano z najlepszym leczeniem objawowym w populacji zgodnej z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego *ALSYMPCA* (*Zeng 2022, HAS 2014, NCPE 2014, NICE 2016, SMC 2015*) bądź też w podgrupach ww. badania (chorzy leczeni uprzednio docetakselem - *Sæterdal 2016*, lub niemogący otrzymać terapii DOC - *Tirado Mercier 2018*). Bez względu na rozważaną populację, źródło danych klinicznych dla Xofigo i BSC stanowiło badanie *ALSYMPCA*. W każdej z analiz, dodanie Ra-223 do BSC wiązało się z dodatkowym kosztem oraz dodatkowym efektem zdrowotnym w zakresie 0,13-0,35 QALY; dla porównania, inkrementalny efekt w niniejszej analizie podstawowej wyniósł 0,28 QALY, tj. mieścił się w powyższym zakresie. Wartości ICUR względem BSC w odnalezionych analizach wydają się zbliżone do uzyskanych w warunkach polskich, jednak należy mieć na uwadze ewentualne różnice cenowe leków w poszczególnych krajach.

Porównanie Ra-223 z chemioterapią przeprowadzono w jednym badaniu *Peters 2018*, wykazując dominację strategii z zastosowaniem Xofigo nad kabazytakselem w populacji przeleczonej uprzednio DOC (zgodnej z podgrupą leczonych docetakselem w badaniu *ALSYMPCA*). Populacja rozważana w badaniu odpowiada jednak w większym stopniu aktualnym wskazaniom refundacyjnym produktu Xofigo, zatem odniesienie jej do niniejszej analizy jest utrudnione.

W kilku odnalezionych analizach, jako komparator dla Xofigo przyjęto hormonoterapię nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid), jednak ze względu na konieczność uprzedniego zastosowania (lub braku możliwości zastosowania) NHA przed podaniem Xofigo oraz brak możliwości refundacji dwóch NHA w Polsce, hormonoterapia nie stanowi technologii opcjonalnych wobec Xofigo w warunkach polskich.

Najważniejsze ograniczenia analizy przedstawiono w Rozdziale 13.

15 Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Xofigo® (dichlorek radu-223) u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii nowej generacji stanowi bardziej skuteczną i bardziej kosztowną strategię leczenia od chemioterapii (docetaksel lub kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem) oraz leczenia objawowego (BSC), a koszt uzyskania dodatkowego QALY w wariancie z RSS dla produktu Xofigo [REDACTED]

Wnioskowane ponowne objęcie programem lekowym produktu Xofigo, przy jednoczesnym rozszerzeniu wcześniejszych wskazań refundacyjnych, zwiększy korzyści zdrowotne w populacji docelowej, mierzone w zyskanych latach życia i latach życia skorygowanych o jakość, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

16 Załączniki

16.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 53. Wkład autorów w opracowanie raportu.

Autor	Wkład w opracowanie raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, założenia analizy, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	założenia analizy, obliczenia, opis metodyki, wyników i dyskusja w analizie ekonomicznej
[REDAKCYJA]	przegląd badań ekonomicznych i użyteczności stanów zdrowia
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje, ocena jakości raportu

16.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*), jako element walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego.

16.2.1 Metodyka

16.2.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

16.2.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej zamieszczono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia z przeglądu systematycznego analizowanych publikacji.

W tabeli poniżej zamieszczono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia z przeglądu systematycznego analizowanych publikacji.

Tabela 54. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Zakres kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Xofigo® (dichlorek radu-223)	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	Dowolny	-
Metodyka	Raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), zawierające inkrementalne koszty i/lub wyniki porównania ocenianej interwencji i komparatorów, opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych; do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim i niemieckim	Niezgodna z kryteriami włączenia

16.2.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów publikacji, pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 2 października 2023 roku, zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, w bazach informacji medycznej *Pubmed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xofigo – *Pubmed*..

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 136 105
#2	"prostate cancer"	145 635
#3	metastatic AND ("castration resistant" OR "androgen independent" OR "androgen resistant" OR "androgen insensitive" OR "hormone refractory")	8 718
#4	#2 AND #3	8 449
#5	mcrpc	2 895
#6	#4 OR #5	8 714
#7	xofigo OR "radium dichloride" OR "radium 223 dichloride" OR "ra 223" OR "ra-223" OR "radium-223 dichloride"	21 787
#8	#1 AND #6 AND #7	43

Tabela 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xofigo – *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	103 594
#2	"prostate cancer"	15 336
#3	metastatic AND ("castration resistant" OR "androgen independent" OR "androgen resistant" OR "androgen insensitive" OR "hormone refractory")	2 153
#4	#2 AND #3	2 112
#5	mcrpc	1 246
#6	#4 OR #5	2 324
#7	xofigo OR "radium dichloride" OR "radium 223 dichloride" OR "ra 223" OR "ra-223" OR "radium-223 dichloride"	198
#8	#1 AND #6 AND #7	3

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

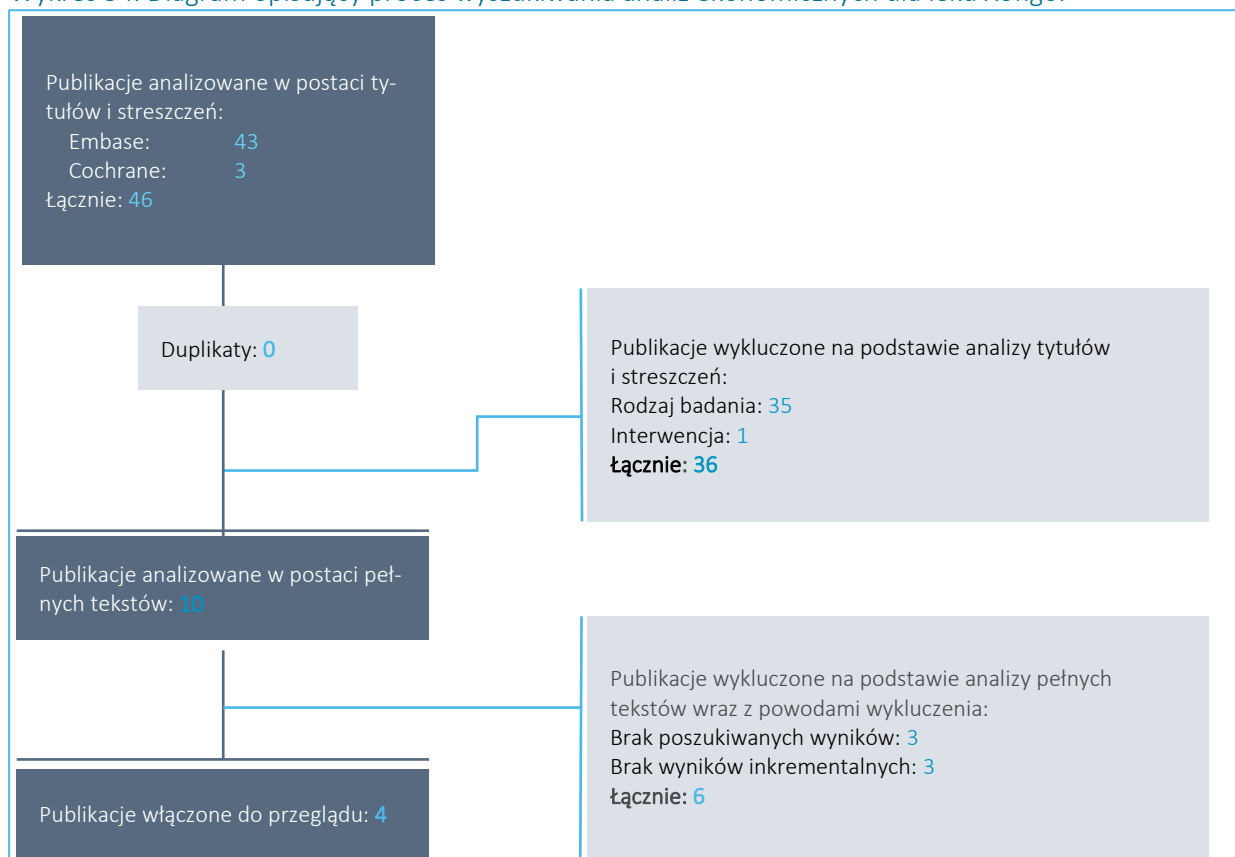
W wyniku wyszukiwania w wymienionych bazach medycznych zidentyfikowano łącznie **46 publikacji**, które zostały poddane dalszej analizie.

16.2.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii odnaleziono łącznie **46 publikacji**. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny zostały zaprezentowane kolejne etapy wyszukiwania oraz selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 34. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xofigo.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 4 pełne publikacje, spełniające zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu: *Peters 2018*, *Sæterdal 2016*, *Tirado Mercier 2018*, *Zeng 2022*. W poniższej tabeli zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki

zidentyfikowanych analiz ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania leczenia dichlokiem radu u chorych z mCRPC.

Tabela 57. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
Peters 2018	<ul style="list-style-type: none"> Populacja: chorzy z mCRPC, otrzymujący wcześniej terapię DOC (pacjenci włączeni do badania <i>ALSYMPCA</i>) Sposób modelowania: model Markowa Typ analizy: CUA Perspektywa: Dania, koszty w € Horyzont: dożywotni (5 lat) Dyskontowanie: koszty: 4%, efekty: 1,5% Użyteczności: badanie <i>ALSYMPCA</i>¹ 	Ra-223 vs AA; Ra-223 vs CAB; Ra-223 vs ENZ	<p>Ra-223 vs AA</p> <p>ICUR: <u>dominujący</u></p> <p>Δkoszty: -6 092 €</p> <p>ΔQALY: 0,02</p>
	<ul style="list-style-type: none"> Źródło danych klinicznych: badania <i>ALSYMPCA</i>¹, <i>COU-AA-301</i>², <i>TROPIC</i>³ oraz <i>AFFIRM</i>⁴ Próg opłacalności: b.d. 		<p>Ra-223 vs CAB</p> <p>ICUR: <u>dominujący</u></p> <p>Δkoszty: -4 465 €</p> <p>ΔQALY: 0,01</p> <p>Ra-223 vs ENZ</p> <p>ICUR: 123 tys. € (dla ENZ vs Ra-223)</p> <p>Δkoszty: -7 390 €</p> <p>ΔQALY: -0,06</p>
Sæterdal 2016	<ul style="list-style-type: none"> Populacja: chorzy z mCRPC, otrzymujący wcześniej terapię DOC Sposób modelowania: model Markowa Typ analizy: CUA (raport HTA) Perspektywa: Norwegia, koszty w NOK Horyzont: 5 lat Dyskontowanie: 4% (koszty i efekty) Użyteczności: analizy <i>Diels 2012</i>⁵, <i>Sullivan 2007</i>⁶ Źródło danych klinicznych: badanie <i>ALSYMPCA</i>¹ oraz analiza <i>Loffeler 2015</i>⁷ Próg opłacalności: 500 000 NOK 	BSC vs Ra-223	<p>ICUR: <u>993 004 NOK</u></p> <p>Δkoszty: 126 370 NOK (BSC: 256 400 NOK vs Ra-223: 382 770 NOK)</p> <p>ΔQALY: 0,13 (BSC: 0,8 vs Ra-223: 0,93)</p>
Tirado Mercier 2018	<ul style="list-style-type: none"> Populacja: chorzy z mCRPC, którzy nie otrzymali wcześniej CTH Sposób modelowania: model Markowa Typ analizy: CUA Perspektywa: Hiszpania, koszty w € Horyzont: 10 lat Dyskontowanie: 3% (koszty i efekty) Użyteczności: badanie <i>ALSYMPCA</i>¹ Źródło danych klinicznych: badanie <i>ALSYMPCA</i>¹ Próg opłacalności: bd. 	Ra-223 vs BSC	<p>ICUR: <u>27 606 €/QALY</u></p> <p>Δkoszty: 9 631 €</p> <p>ΔQALY: 0,35</p>

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
Zeng 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z mCRPC leczeni wcześniej DOC lub niemogący otrzymać terapii DOC, z dwoma lub więcej przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych (pacjenci włączeni do badania <i>AL-SYMPCA</i>) ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: Chiny, koszty w \$ ▪ Horyzont: dożywotni ▪ Dyskontowanie: 5% (koszty i efekty) ▪ Użyteczności: analiza <i>Tirado Mercier 2018</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>AL-SYMPCA</i>¹ ▪ Próg opłacalności: 38 136 \$/QALY 	Ra-223 vs BSC	<p><u>ICUR: 85 647 \$/QALY</u></p> <p>Δkoszty: 29 459 €</p> <p>ΔQALY: 0,344</p>

- 1 Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213–23. doi:10.1056/NEJMoa1213755;
- 2 Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):983–92. doi:10.1016/S1470-2045(12)70379-0;
- 3 de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147–54. doi:10.1016/S0140-6736(10)61389-X;
- 4 Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187–97. doi:10.1056/NEJMoa1207506;
- 5 Diels J, Spencer M, Hamberg P, Wheatley Price P, Dass RN. Mapping FACT-P to EQ-5D in a large cross-sectional study of metastatic castrate-resistant prostate cancer patients. *Value Health* 2012;15 (7):A430;
- 6 Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M, Sleep D. Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Qual Life Res* 2007;16(4):571-575;
- 7 Loffeler S, Weedon-Fekjaer H, Wang-Hansen MS, Sebakk K, Hamre H, Haug ES, et al. "Natural course" of disease in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer: Survival and prognostic factors without lifeprolonging treatment. *Scand J Urol* 2015:1-6.

AA – octan abirateronu;

CAB – kabazytaksel;

CTH – chemioterapia;

DOC – docetaksel;

ENZ – enzalutamid.

Wszystkie opisane powyżej publikacje zawierały opis przeprowadzonych analiz kosztów-użyteczności, w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. W każdej z analiz populację docelową stanowili pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. W analizie *Saeterdal 2016* przedstawiono wyniki w grupie chorych z mCRPC, którzy otrzymywali wcześniej leczenie docetakselem, natomiast w *Tirado Mercier 2018* – pacjentów z mCRPC, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii.

W dokumencie *Peters 2018* przedstawiono wyniki porównania dichlorku radu odpowiednio z octanem abirateronu, kabazytakselem i enzalutamidem. W analizie *Saeterdal 2016* odnaleziono wyniki dla porównania leczenia standardowego z dichlorkiem radu, natomiast w publikacjach *Tirado Mercier 2018* i *Zeng 2022* autorzy przedstawili wyniki porównania dichlorku radu z zastosowaniem terapii standardowej.

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

W analizie ekonomicznej *Peters 2018* inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności był dominujący dla porównania Ra-223 vs AA i Ra-223 vs CA, natomiast w przypadku zestawienia Ra-223 i EN autorzy opisali wynik ICUR jako delikatnie niższą efektywność i niższą kosztowność Ra-223 względem EN.

W raporcie *Sæterdal 2016* inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności był równy 993 004 NOK, natomiast w analizach *Tirado Mercier 2018* i *Zeng 2022* ICUR oszacowano odpowiednio na 27 606 €/QALY i 85 647 \$/QALY.

16.2.4 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Dodatkowo **5 października 2023 roku** wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Xofigo w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Xofigo 2024*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AW-TTC)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zasobów internetowych wymienionych powyżej agencji HTA odnaleziono 5 dokumentów zawierających opis oceny farmakoekonomicznej leku Xofigo w rozważanym wskazaniu: Haute Autorité de Santé (*HAS 2014*), National Centre for Pharmacoeconomics (*NCPE 2014*), National Institute for Health and Care Excellence (*NICE 2016*), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (*PBAC 2017*) oraz Scottish Medicines Consortium (*SMC 2015*). Autorzy raportu *PBAC 2017* przeprowadzili analizę minimalizacji kosztów dichloreku radu w porównaniu z octanem abirateronu, jednakże

wszystkie wyniki oraz przeprowadzone obliczenia zostały utajnione. Wobec powyższego, w tabeli poniżej opisano charakterystykę oraz wyniki odnalezionych raportów z pominięciem dokumentu *PBAC 2017*.

Tabela 58. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych zagranicznych agencji HTA.

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>HAS 2014</i>	Francja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, leczeni wcześniej DOC lub niemogący otrzymać terapii DOC ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: społeczna, koszty w € ▪ Horyzont czasowy: 5 lat ▪ Dyskontowanie: 4% (koszty i efekty) ▪ Użyteczności: badanie <i>ALSYMPCA</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>AL-SYMPCA</i> ▪ Próg opłacalności: bd. 	Ra-223 vs BSC	<p><u>Wyniki CEESP:</u></p> <p>ICUR: 112 328 €/QALY</p> <p>ΔQALY: 0,2531</p>
<i>NCPE 2014</i>	Irlandia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: Irlandia, koszty w € ▪ Horyzont czasowy: bd. ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: bd. ▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>AL-SYMPCA</i>, <i>COU-AA-301</i> ▪ Próg opłacalności: 45 000 € / QALY 	<p>Ra-223 vs BSC (w całej populacji badania <i>ALSYMPCA</i>);</p> <p>Ra-223 vs AA (w podgrupie otrzymującej wcześniej DOC)</p>	<p>Ra-223 vs BSC</p> <p><u>Wyniki wnioskodawcy:</u></p> <p>ICUR: 79 948 €/QALY</p> <p><u>Wyniki NCPE:</u></p> <p>ICUR: 93 185 €/QALY</p> <p>Ra-223 vs AA</p> <p><u>Wyniki wnioskodawcy:</u></p> <p>Ra-223 uznany za tańszy i lepszy niż AA (ΔQALY: 0,018)</p> <p><u>Wyniki NCPE:</u></p> <p>ICUR: 80 361 €/QALY</p>
<i>NICE 2016</i>	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, leczeni wcześniej DOC lub niemogący otrzymać terapii DOC ▪ Sposób modelowania: model semi-Markowa ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: bd., koszty w £ ▪ Horyzont czasowy: 5 lat ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: badanie <i>ALSYMPCA</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>AL-SYMPCA</i> ▪ Próg opłacalności: bd. 	RA-223 vs BSC	<p><u>Wyniki pierwotne wnioskodawcy:</u></p> <p>ICUR: 40 700 £/QALY</p> <p><u>Wyniki poprawione wnioskodawcy:</u></p> <p>ICUR: 25 963 £/QALY</p> <p><u>Wyniki ERG:</u></p> <p>ICUR: 31 172 £/QALY</p>

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
SMC 2015	Szkocja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: bd. ▪ Horyzont czasowy: 10 lat ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: badanie <i>ALSYMPCA</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>ALSYMPCA</i> ▪ Próg opłacalności: bd. 	RA-223 vs BSC (w populacji ogólnej, w podgrupie chorych, którzy nie mogli otrzymać DOC i w podgrupie leczonych wcześniej DOC);	<p>RA-223 vs BSC</p> <p><u>Wyniki w populacji ogólnej:</u> ICUR: 20 583 £/QALY (z PAS)</p> <p><u>Wyniki w podgrupie chorych, którzy nie mogli otrzymać DOC:</u> ICUR: 26 607 £/QALY (z PAS)</p> <p><u>Wyniki w podgrupie leczonych wcześniej DOC:</u> ICUR: 23 168 £/QALY (z PAS)</p>
			RA-223 vs AA (w podgrupie otrzymującej wcześniej DOC)	<p>RA-223 vs AA</p> <p><u>Wyniki w podgrupie leczonych wcześniej DOC:</u> ICUR: dominujący (z PAS)</p>

AA – octan abirateronu;

CEESP - *Commission évaluation économique et de santé publique*;

PAS – *Patient Access Scheme*.

Każdy z wyszczególnionych w tabeli raportów zawierał opis analizy kosztów-użyteczności, przeprowadzonej z wykorzystaniem modelu Markowa (lub semi-Markowa w przypadku raportu *NICE 2016*). Autorzy dokumentów przeprowadzali ocenę efektywności chlorku radu w porównaniu z najlepszym postępowaniem objawowym (*HAS 2016, NCPE 2014, NICE 2016, SMC 2015*) oraz z octanem abirateronu (*NCPE 2014, SMC 2015*).

W raporcie *HAS 2016* odnaleziono wyniki dotyczące oceny podstawowego ICUR oszacowanego przez niezależną komisję w populacji chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, leczeni wcześniej docetakselem lub niemogący otrzymać takiej terapii, który wynosił 112 328 €/QALY.

W analizie *NCPE 2014* wyszukano informacje dotyczące oceny podstawowego ICUR oszacowanego przez wnioskodawcę w populacji odpowiadającej pacjentom włączonym do badania RCT *ALSYMPCA* (dla porównania Ra-223 i BSC) oraz w podgrupie chorych przyjmujących wcześniej leczenie docetakselem (dla zestawienia Ra-223 i octanu abirateronu). W ramach porównania z BSC ICUR oszacowano na 79 948 €/QALY (wynik przekraczający przyjęty próg opłacalności), natomiast w zestawieniu z AA ustalono, że terapia dichlorkiem radu jest interwencją dominującą, tzn. generującą oszczędności dla płatnika, przy jednoczesnych dodatkowych efektach klinicznych. Eksperti NCPE przeprowadzili dodatkowe obliczenia z uwzględnieniem pełnego cyklu terapii chlorkiem radu (zgodnie z odnalezionymi informacjami, w obliczeniach wnioskodawcy przyjęto wartość średnią dawek otrzymanych przez pacjentów włączonych do badania *ALSYMPCA*), szacując ICUR dla porównania z BSC na 93 185 €/QALY. W przypadku

porównania z octanem abirateronu, eksperci NCPE zastosowali odpowiednio: poprawkę dotyczącą pełnego cyklu terapii Ra-223 oraz niższą (bardziej zbliżoną do realnej) cenę octanu abirateronu, uzyskując ICUR w wysokości 80 361 €/QALY.

Ocena *NICE 2016* zawiera pierwotny wynik ICUR wnioskodawcy, oszacowany na 40 700 £/QALY oraz wynik po poprawieniu błędów w modelu, obliczony na 25 963 £/QALY. Eksperti NICE przeprowadzili własne obliczenia, uzyskując wynik ICUR równy 31 172 £/QALY.

W raporcie *SMC 2015* odnaleziono wyniki ICUR dla porównania RA-223 i BSC w populacji ogólnej (ICUR: 20 583 £/QALY), w podgrupie chorych, którzy nie mogli otrzymać DOC (ICUR: 26 607 £/QALY) oraz w podgrupie leczonych DOC (ICUR: 23 168 £/QALY). Wyniki porównania RA-223 i BSC uzyskane w populacji ogólnej i podgrupach były do siebie zbliżone. W przypadku porównania chlorku radu z octanem abirateronu ustalono, że terapia dichlorkiem radu jest interwencją dominującą.

16.3 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

16.3.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (*AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023*) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

16.3.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono 18 września 2023 r. w bazie informacji medycznej *MEDLINE* (poprzez *Pubmed*) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji; przegląd uzupełniono poprzez dodatkowe przeszukanie zasobów internetowych (*Google*).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 59. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w mCRPC.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Rodzaj badania	badania wtórne dotyczące użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu	inny rodzaj badania
Interwencja	dowolna	-
Metoda pomiaru użyteczności	Ocena użyteczności dokonana z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D SF-6D, HUI, SF-6d (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje)	Inny rodzaj pomiaru niż określony w kryteriach włączenia

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkt końcowy	Wartość użyteczności dla przynajmniej jednego ze stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu (np. podział na okres wolny od progresji choroby i po progresji choroby)	Brak użyteczności dla stanów zdrowotnych odpowiadających co najmniej jednemu z wyróżnionych stanów modelu
Język	angielski lub polski	inny niż określony w kryteriach włączenia

W pierwszej kolejności poszukiwano użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ jest on zalecany przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016).

Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

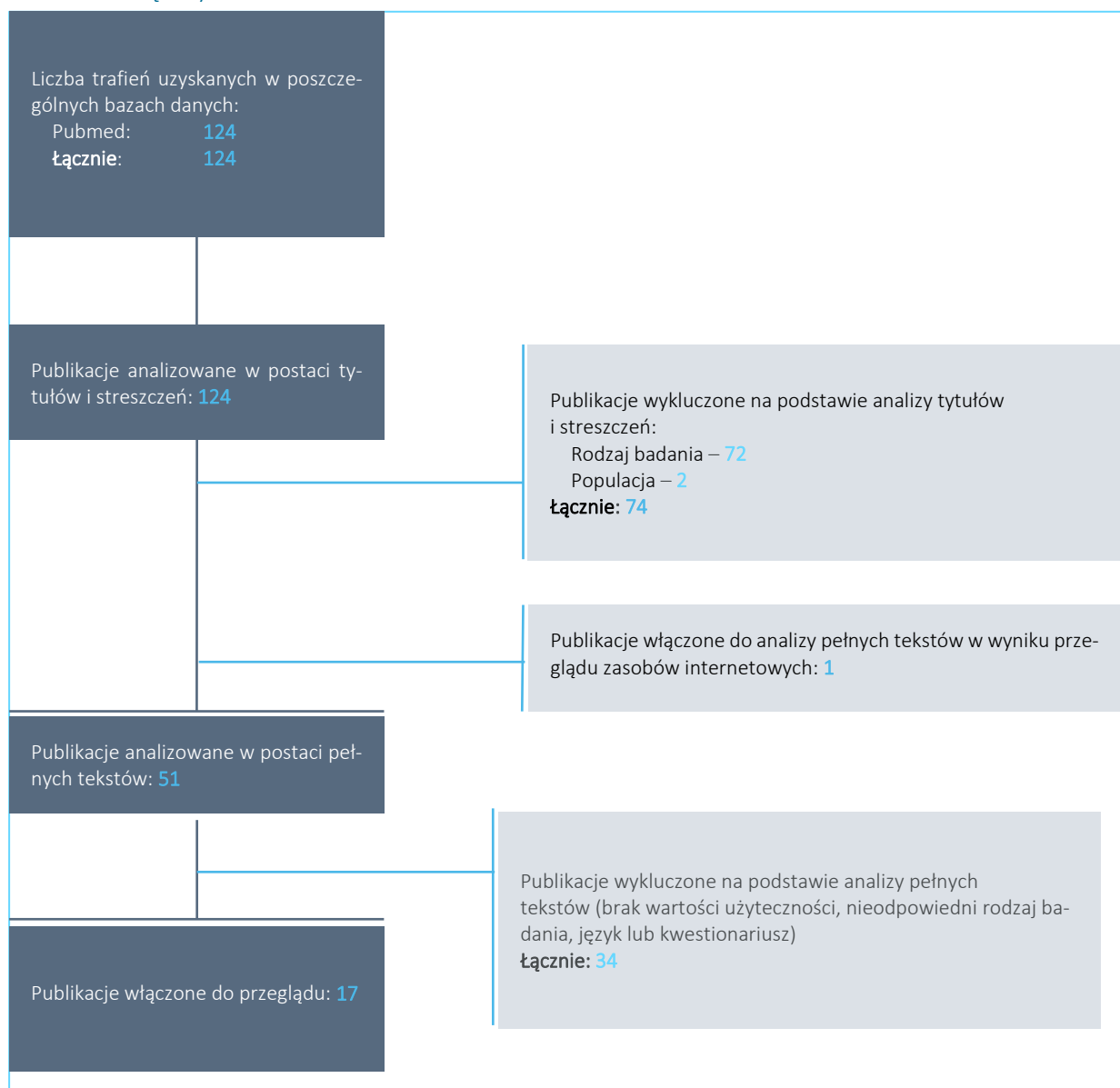
Tabela 60. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	prostate or prostatic	271 406
#2	Metastatic	1 328 4851
#3	Cancer OR Cancers OR Malignancy OR Malignancies OR Malignant OR Neoplasms OR Neoplasm OR Neoplasias OR Neoplasia OR Tumors OR Tumor	5 639 204
#4	„castrate resistant” OR ”castration resistant”	12 619
#5	mCRPC	2 882
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	2 721
#7	utility[tiab] OR disutility[tiab] OR utilities[tiab] OR disutilities[tiab] OR "health status"[tiab] OR "health preference"[tiab] OR "preference based measure"[tiab] OR "preference based measures"[tiab] OR EQ5D[tiab] OR EQ-5D[tiab] OR euroqol[tiab] OR euro-qol[tiab] OR "HUI"[tiab] OR "HUI3"[tiab] OR "HUI-3"[tiab] OR "HUIIII"[tiab] OR "HUI-III"[tiab] OR "SF-6D"[tiab] OR "SF6D"[tiab] OR "short-form six-dimension"[tiab]	355 4506
#8	#6 AND #7	124

16.3.3 Wyniki wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia

Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań ekonomicznych zawierających użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 35. Diagram opisujący proces wyszukiwania użyteczności wyróżnionych w modelu w stanach związanych z mCRPC.



Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono 17 publikacji. W trakcie przeglądu nie odnaleziono przeglądów systematycznych użyteczności. W poniższej tabeli zestawiono użyteczności z badań włączonych do przeglądu badań użyteczności

Tabela 61. Użyteczności oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
<i>Nilsson 2016</i>	Ocena jakości życia pacjentów włączonych do próby klinicznej III fazy <i>ALSYMPCA</i>	Pacjenci z potwierdzonym mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, przypisani do ramienia Ra-223 (n=614) lub placebo (n = 307)	EQ-5D	<p>Średnia wartość użyteczności Ra-223 (n = 220) vs PBO (n = 84): 0,56 vs 0,50 (ocena w trakcie 2 wizyty <i>follow-up</i> [44 tydzień]);</p> <p>Średnia zmiana wartości użyteczności względem oceny wyjściowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ogółem: Ra-223:-0,10 vs PBO:-0,16; ▪ w 16. tygodniu: Ra-223:-0,03 vs PBO:-0,09; ▪ w 24. tygodniu: Ra-223:-0,04 vs PBO:-0,11; ▪ w 36. tygodniu (wizyta 1 <i>follow-up</i>): : Ra-223:-0,08 vs PBO:-0,12; ▪ w 44. tygodniu (wizyta 2 <i>follow-up</i>): : Ra-223:-0,14 vs PBO:-0,13; ▪ w 52. tygodniu (wizyta 3 <i>follow-up</i>): : Ra-223:-0,11 vs PBO:-0,12; ▪ w 68. tygodniu (wizyta 4 <i>follow-up</i>): : Ra-223:-0,13 vs PBO:-0,24; ▪ w 84. tygodniu (wizyta 5 <i>follow-up</i>): : Ra-223:-0,12 vs PBO:-0,17; ▪ w 100. tygodniu (wizyta 6 <i>follow-up</i>): : Ra-223:-0,15 vs PBO:-0,26; ▪ wizyta 7 <i>follow-up</i>: Ra-223:-0,02 vs PBO:-0,15;

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
<i>Bahl 2015</i>	Ocena jakości życia i bezpieczeństwa na podstawie danych z badania fazy IIIB/IV (The United Kingdom Early Access Programme) chorych z mCRPC leczonych kabazytakselem, wcześniej leczonych docetaksalem	Pacjenci z potwierdzonym mCRPC leczeni kabazytakselem, otrzymujący wcześniej terapię schematem zawierającym docetaksel (UK) N = 112, z wyszczególnieniem pacjentów, którzy przyjęli 10 cykli terapii kabazytakselem (n = 28)	EQ-5D-3L	<p>Wszyscy pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wartość początkowa: 0,698 ▪ po 2. cyklach: 0,731 ▪ po 4. cyklach: 0,767 ▪ po 6. cyklach: 0,762 ▪ po 8. cyklach: 0,783 ▪ po 10. cyklach: 0,818 <p>Pacjenci, którzy otrzymali 10 cykli kabazytakselu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wartość początkowa: 0,722 ▪ po 2. cyklach: 0,786 ▪ po 4. cyklach: 0,777 ▪ po 6. cyklach: 0,803 ▪ po 8. cyklach: 0,815 ▪ po 10. cyklach: 0,816
<i>Barqawi 2019</i>	Analiza kosztów efektywności terapii abirateron + prednizon (COU-AA-301), kabazytaksel + prednizon (TROPIC) i enzalutamidem (AFFIRM) pacjentów z mCRPC leczonych wcześniej docetaksalem	Pacjenci z mCRPC, oporni na leczenie docetaksalem	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stan bez progresji: 0,617 (SE: 0,55-0,68) ▪ stan po progresji: 0,37 (0,33-0,41) ▪ <p>Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs III/IV stopnia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ anemia:-0,119 ▪ biegunka:-0,212 ▪ zmęczenie:-0,473 ▪ ból pleców:-0,067 ▪ neutropenia:-0,131 ▪ ból kości:-0,067

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
<i>Body 2019</i>	Ocena wpływu przerzutów do kości na jakość życia oraz ból u pacjentów z rakiem prostaty, na podstawie niezależnego, wielonarodowego, przekrojowego badania ankietowego dla Adelphi Prostate Cancer Disease Specific Programme	Pacjenci z rakiem prostaty (N = 3 667, Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, UK), z wyróżnieniem ze względu na obecność i rodzaj przerzutów: przerzuty do kości, n = 1 971 (uwzględnionych 570), przerzuty inne niż kostne, n = 551 (uwzględnionych 215)	EQ-5D-3L	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z przerzutami do kości: 0,65 (95% CI: 0,62; 0,68) ▪ Pacjenci bez przerzutów do kości: 0,81 (95% CI: 0,78; 0,84)
<i>Dearden 2018</i>	Porównanie stanów pacjentów leczonych AAP i enzalutamidem z powodu mCRPC, z wykorzystaniem kwestionariuszy PRO (patient-reported outcome)	Pacjenci z mCRPC (N = 152, Francja, Niemcy, UK) przed lub po chemioterapii, z podziałem na: leczeni AAP: 78 leczeni ENZA: 74	EQ-5D-5L	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci leczeni AAP: 0,84 (SD: 0,20) ▪ Pacjenci leczeni ENZA: 0,80 (SD: 0,23)
<i>Diels 2015</i>	Mapowanie użyteczności zgodnych z EQ-5D na podstawie kwestionariusza FACT-P, na podstawie danych z przekrojowego obserwacyjnego badania pacjentów z mCRPC	Dorośli pacjenci z mCRPC (N = 602, Niemcy, Francja, Holandia, UK, Belgia, Szwecja), z podziałem na: nieleczeni chemioterapią, n = 236 w trakcie chemioterapii, n = 223 po chemioterapii, n = 143	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wszyscy: 0,66 (SE: 0,01) ▪ nieleczeni chemioterapią: 0,70 (SE: 0,02) ▪ w trakcie chemioterapii: 0,66 (SE: 0,02) ▪ po chemioterapii: 0,60 (SE: 0,03)
<i>Ghatnekar 2014</i>	Mapowanie użyteczności zgodnych z EQ-5D na podstawie kwestionariusza FACT-P dla pacjentów z mCRPC z badania AFFIRM	Pacjenci z mCRPC z badania AFFIRM	EQ-5D	<p>wartość hipotetyczna (UK)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stabilna choroba: 0,688 ▪ progresja choroby: 0,603 <p>wartość doświadczalna (Szwecja)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stabilna choroba: 0,826 ▪ progresja choroby: 0,784

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
<i>Heindreich 2016</i>	Ocena wpływu leczenia enzalutamidem vs bikalutamidem na jakość życia (HRQOL) pacjentów z bezobjawowym lub łagodnym mCRPC w międzynarodowym, randomizowanym, double-blinded, badaniu II fazy TERRAIN	Pacjenci z mCRPC o łagodnym przebiegu lub bezobjawowym (N = 375), z podziałem na ramiona badania: pacjenci leczeni enzalutamidem, n = 184 pacjenci leczeni bikalutamidem, n = 191	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leczeni enzalutamidem: 0,81 (SD: 0,20) ▪ leczeni bikalutamidem: 0,83 (SD: 0,18)
<i>Hill 2019</i>	Analiza kosztów-efektywności terapii enzalutamid + metformina w leczeniu mCRPC	Pacjenci z mCRPC	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. linia leczenia: 0,83 ▪ 2. linia leczenia, przed chemioterapią: 0,70 ▪ leczenie chemioterapią: 0,66 ▪ leczenie po chemioterapii: 0,6 ▪ BSC: 0,5 ▪ uraz mózgowo-naczyniowy: -0,15
<i>Ivanescu 2014</i>	Mapowanie użyteczności zgodnych z EQ-5D na podstawie kwestionariusza FACT-P dla pacjentów z mCRPC w badaniu z randomizacją, double-blinded, placebo-controlled	Pacjenci z mCRPC, z bezobjawowym lub łagodnym przebiegiem choroby, nieleczeni chemioterapią (N = 1 669)	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wartość podstawowa: 0,844 ▪ wartość przewidywana: 0,842 ▪ wartość zaobserwowana: 0,823
<i>Kuppen 2019</i>	Ocena jakości życia (HRQOL) oraz jej zmiany w czasie pacjentów z mCRPC z prospektywnego, obserwacyjnego badania PRO-CAPRI	Pacjenci z mCRPC, włączeni 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia poprzedzonego terapią docetakselem (N = 167, Holandia), z wyodrębnieniem: pacjenci nieleczeni chemioterapią (CHT-naive), n = 112 pacjenci po leczeniu chemioterapią, n = 39	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wszyscy pacjenci: 0,82 (SD: 0,17) ▪ CHT-naive: 0,82 (SD: 0,16) ▪ po leczeniu CHT: 0,82 (SD: 0,16)

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
<i>Payne 2021</i>	Długookresowe, prospektywne, obserwacyjne badanie PREMISE	Pacjenci z mCRPC leczeni enzalutamidem (N = 1 732), z wyróżnieniem czterech kohort: pacjenci nieleczeni wcześniej chemioterapią (CHT-naive) i abirateronem (AA-naive), n = 1 171 pacjenci leczeni chemioterapią, AA-naive, n = 418 pacjenci CHT-naive, leczeni abirateronem, n = 42 pacjenci leczeni chemioterapią i abirateronem, n = 94	EQ-5D-5L	CHT-naive, AA-naive: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wartość podstawowa: 0,71 (SD: 0,24) ▪ po 3 mies.: 0,72 (SD: 0,23) ▪ po 6 mies.: 0,73 (SD: 0,23) ▪ po 9 mies.: 0,76 (SD: 0,2) leczeni CHT, AA-naive: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wartość podstawowa: 0,68 (SD: 0,24) ▪ po 3 mies.: 0,68 (SD: 0,24) ▪ po 6 mies.: 0,74 (SD: 0,20) ▪ po 9 mies.: 0,73 (SD: 0,23) CHT-naive, leczeni abirateronem: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wartość podstawowa: 0,67 (SD: 0,27) ▪ po 3 mies.: 0,68 (SD: 0,23) ▪ po 6 mies.: 0,73 (SD: 0,19) ▪ po 9 mies.: 0,83 (SD: 0,13) leczeni CHT i abirateronem: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wartość podstawowa: 0,63 (SD: 0,24) ▪ po 3 mies.: 0,63 (SD: 0,24) ▪ po 6 mies.: 0,69 (SD: 0,27) ▪ po 9 mies.: 0,65 (SD: 0,32)
<i>Saad 2023</i>	Międzynarodowe, open-label, jednoramienne badanie II fazy TALAPRO-1 dotyczące terapii talazoparybem w leczeniu mCRPC z obecnymi mutacjami w genach DDR/HRR	Pacjenci z mCRPC i obecnymi mutacjami w genach DDR/HRR, wcześniej leczeni nie więcej niż dwoma schematami chemioterapii opartej na taksanach, z progresją po leczeniu co najmniej jedną linią hormonalnej terapii lekiem nowej (N = 97), w tym pacjenci z mutacją w genach BRCA1/2 (n = 56)	EQ-5D-5L	Zmiana użyteczności względem wartości bazowej u pacjentów leczonych talazoparybem: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wszyscy pacjenci: 0,05 (95% CI: 0,01; 0,08) ▪ z mutacją BRCA1/2: 0,07 (95% CI: 0,03; 0,10)

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
Saad 2017	Analiza jakości życia (HRQoL) oraz stanów zdrowia na podstawie danych PRO pacjentów z badań z randomizacją, double-blinded, placebo-controlled, II fazy PREVAIL i AFFIRM, u których wystąpiły zdarzenia w układzie kostnym (SRE)	<p>Populacja z badania PREVAIL, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie w układzie kostnym (N = 587)</p> <p>Pacjenci z mCRPC o łagodnym lub bezobjawowym przebiegu, nieleczeni chemioterapią, pomimo terapii deprywacją androgenami, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z jakimkolwiek SRE, n = 162 pacjenci, u których wykonano operację lub radioterapię na kość, n = 107 pacjenci z patologiczną zmianą (pęknięciem lub złamanie) kości, n = 31 pacjenci z uciskiem rdzenia kręgosłupa, n = 23 <p>Populacja z badania AFFIRM, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie w układzie kostnym (N = 421)</p> <p>Pacjenci z mCRPC, wcześniej leczeni jednym lub dwoma schematami chemioterapii</p>	EQ-5D	<p>Badanie PREVAIL:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wartość średnia: 0,829 (SD: 0,154) ▪ wystąpienie jakiegokolwiek SRE: -0,11 (95% CI: -0,15; -0,06) ▪ operacja lub radioterapia: -0,06 (95% CI: -0,10; -0,02) ▪ patologiczna zmiana: -0,20 (95% CI: -0,36; -0,04) ▪ ucisk rdzenia kręgosłupa: -0,24 (95% CI: -0,39; -0,08) <p>Badanie AFFIRM</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bd.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
Xu 2022	Analiza kosztów-efektywności terapii olaparybem w leczeniu pacjentów z mCRPC i obecnością mutacji BRCA1/2 lub ATM z prospektywnego, wieloośrodkowego, open-label badania III fazy PROfound z randomizacją	Dorośli pacjenci z mCRPC, u których potwierdzono obecność mutacji BRCA1/2 lub ATM, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia podczas leczenia enzalutamidem lub abirateronem w stadium mCRPC, nmCRPC lub mHSPC, wcześniej leczeni chemioterapią oparta na taksanach, nie poddawani kastracji operacyjnej	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stan bez progresji: 0,617 ▪ stan po progresji: 0,37 ▪ Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs III/IV stopnia: <ul style="list-style-type: none"> ▪ anemia:-0,119 ▪ mdłości:-0,21 ▪ zmęczenie:-0,09 ▪ wymioty:-0,21 ▪ ból pleców:-0,067 ▪ zapalenie dróg moczowych:-0,07
Zeng 2022	Analiza kosztów-efektywności leczenia izotopem radu-223 pacjentów chorych na mCRPC, z przerzutami do kości, na podstawie badania ALSYMPCA	Dorośli pacjenci z mCRPC, z przerzutami do kości, wcześniej leczeni docetakselem lub niekwalifikujący się do terapii docetakselem, z przynajmniej dwoma przerzutami do kości i brakiem przerzutów trzewnych	EQ-5D	<p>Brak zdarzeń związanych z układem kostnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stan PF, ramię Ra-223: 0,617 ▪ stan PF, ramię BSC: 0,554 ▪ stan PP: 0,511 <p>Obecne zdarzenia związane z układem kostnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stan PF: 0,511 ▪ stan PP: 0,474
Zhong 2013	Analiza kosztów efektywności pacjentów z mCRPC leczonych abirateronem, kabazytakselem, mitoksaltronem i prednizonem, po niepowodzeniu leczenia docetakselem, na podstawie międzynarodowych badań z randomizacją III fazy TROPIC i COU-AA-301	Pacjenci z mCRPC, po niepowodzeniu terapii docetakselem	HUI, EQ-5D, SG, QWB*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ból kości: 0,43 ▪ choroby serca: 0,51

*użyteczności uzyskanych za pomocą kwestionariuszy QWB i SG nie uwzględniono

Xofigo (dichlorek radu-223)

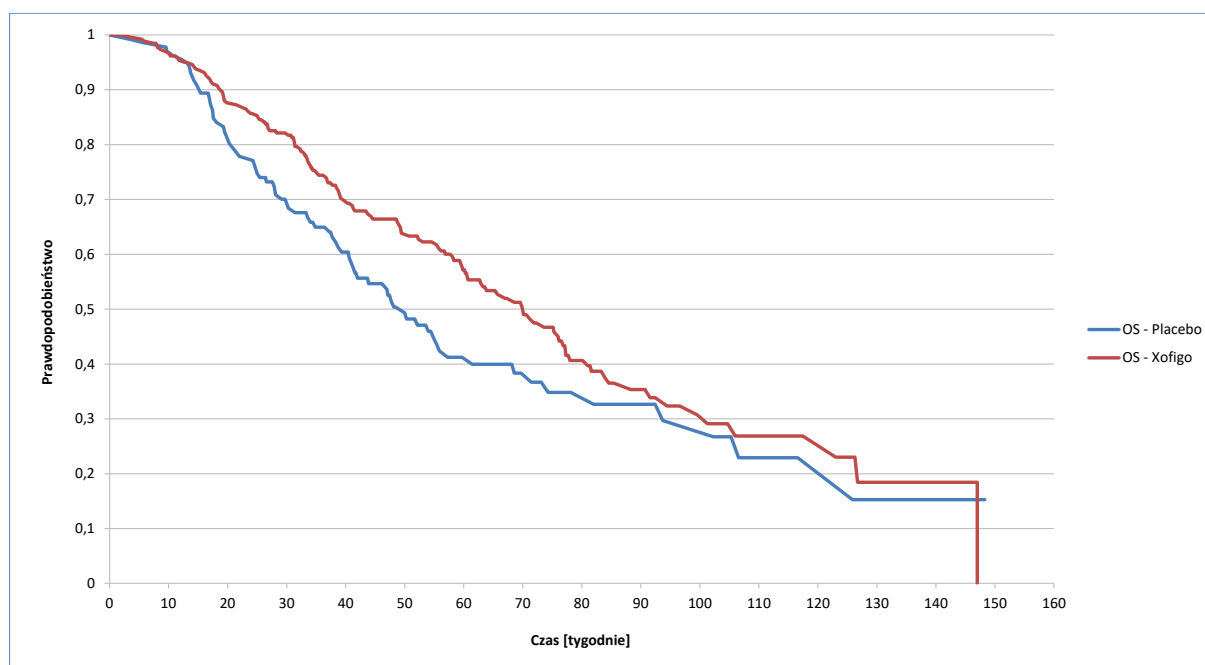
u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Odnalezione publikacje, prezentujące wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji z rakiem gruczołu krokowego w różnych stadiach zaawansowania, uzyskane za pomocą instrumentów EQ-5D i HUI charakteryzują się wysoką zgodnością z rozważanym problemem zdrowotnym. Większość odnalezionych badań dotyczy populacji, u której stosowano wcześniej leczenie chemioterapią oparte na taksanach, która jest niezgodna z rozważaną populacją. Dwa spośród uwzględnionych badań dotyczyły terapii inhibitorami PARP – badania *Xu 2022* i *Saad 2023*. Pozostałe badania najczęściej dotyczyły hormonoterapii enzalutamidem bądź octanem abirateronu.

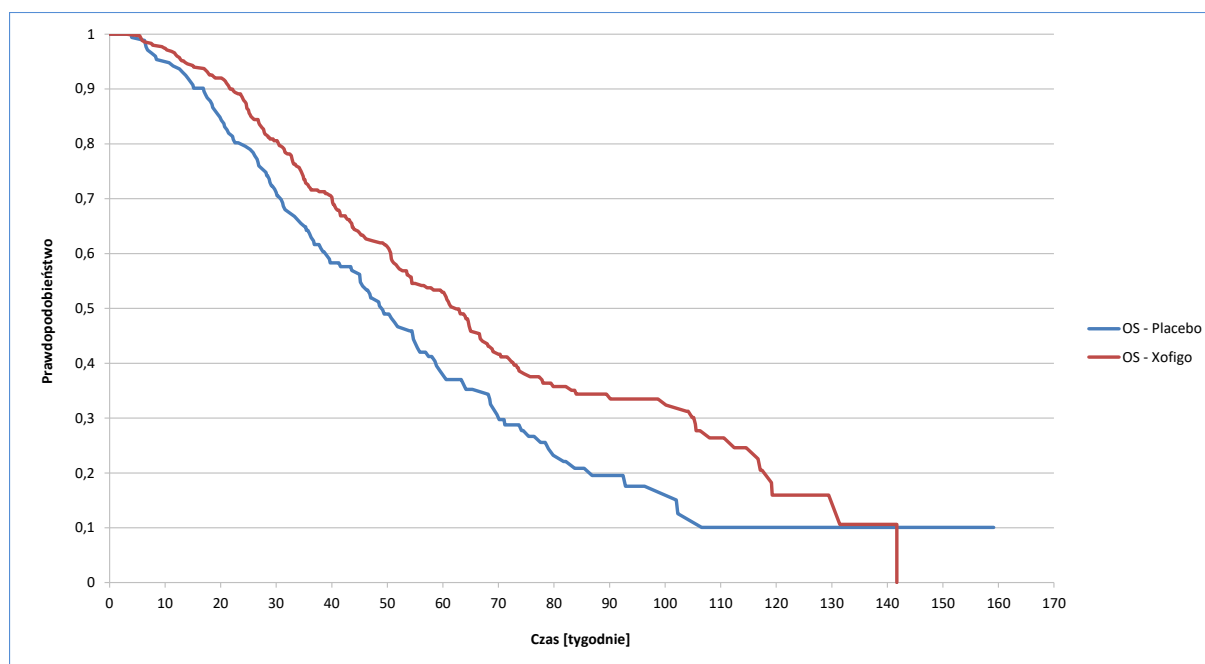
Wyniki w populacji najbardziej zbliżona do wnioskowanej odnaleziono w analizie *Nilsson 2016*, opisującej wyniki oceny jakości życia chorych włączonych do badania klinicznego *ALSYMPCA* (ocena w trakcie leczenia oraz *follow-up* pacjentów z potwierdzonym mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych).

16.4 Krzywe Kaplana-Meiera dla podgrup badania ALSYMPCA ze względu na uprzednie stosowanie docetakselu

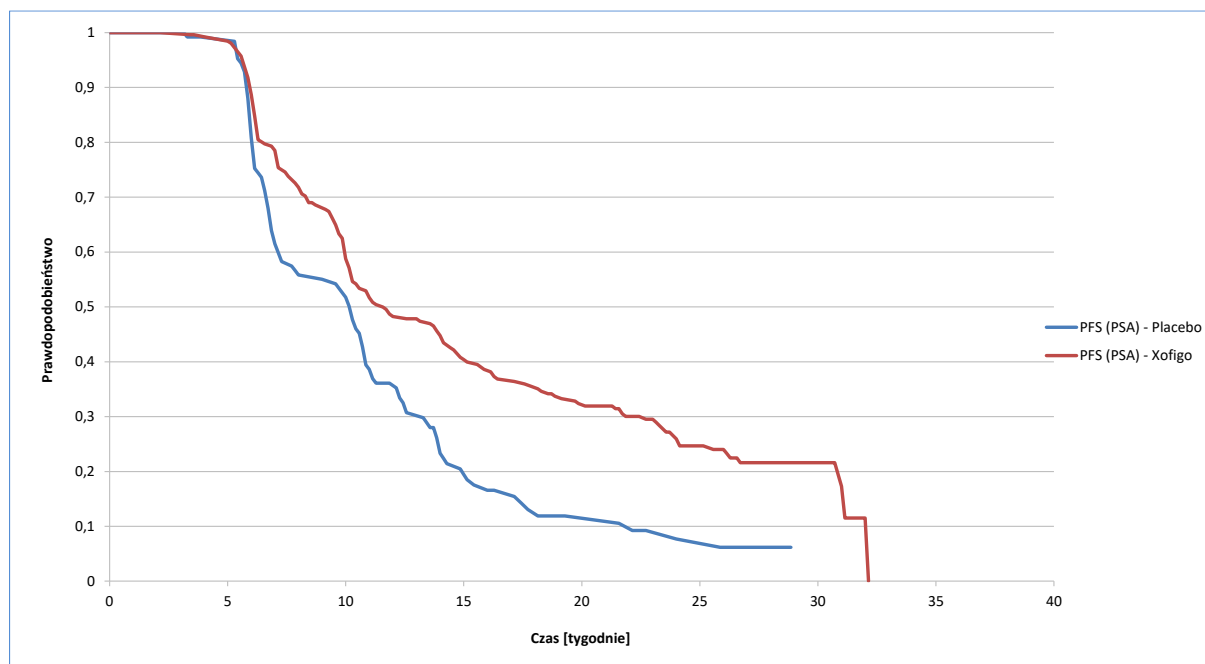
Wykres 36. Estymator Kaplana-Meiera OS – badanie ALSYMPCA; populacja pacjentów wcześniej nieleczonych DOC.



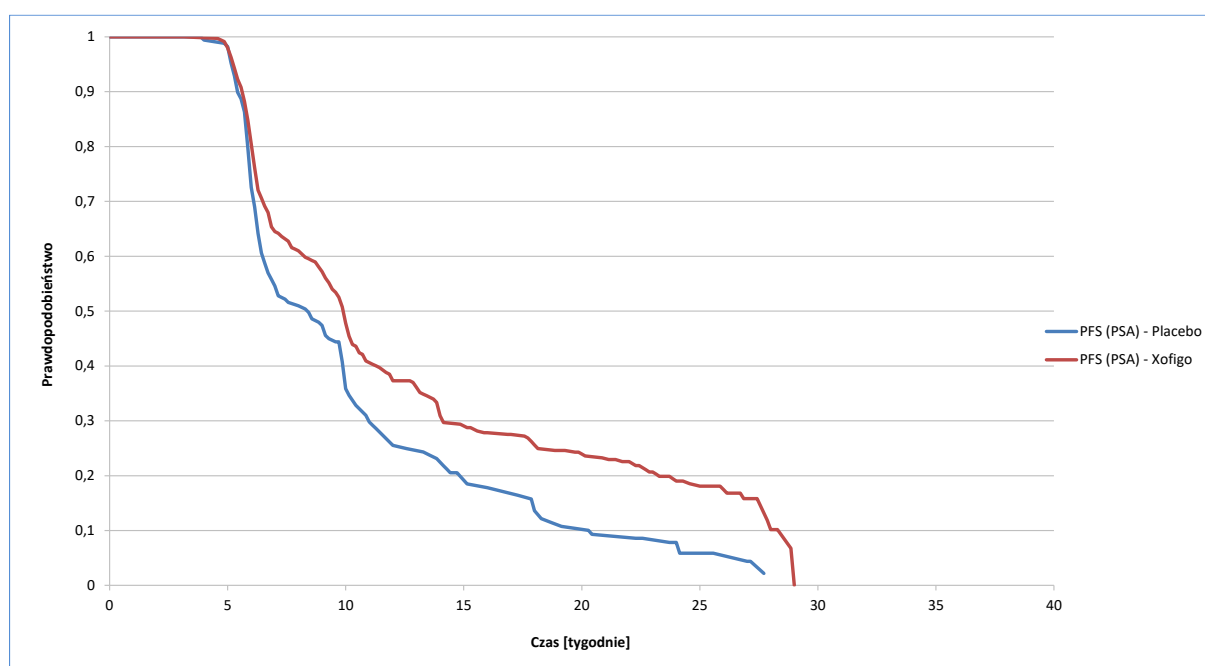
Wykres 37. Estymator Kaplana-Meiera OS – badanie ALSYMPCA; populacja pacjentów uprzednio leczonych DOC.



Wykres 38. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru PSA) – badanie *ALSYMPCA*; populacja pacjentów wcześniej nieleczonych DOC.



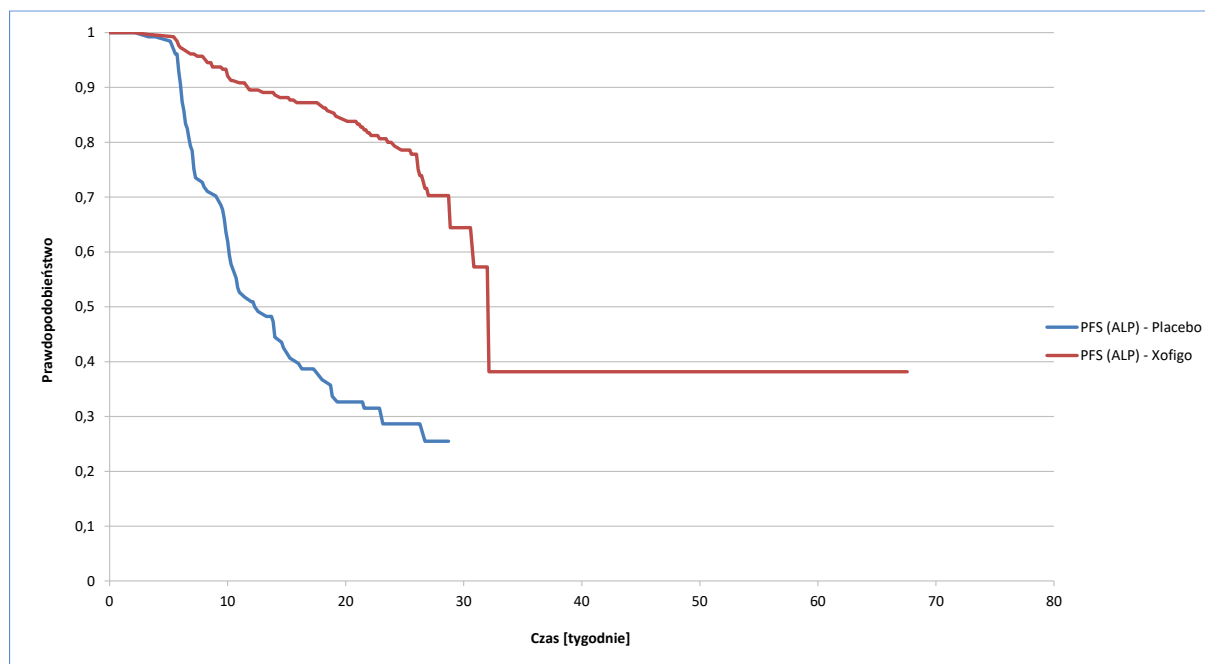
Wykres 39. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru PSA) – badanie *ALSYMPCA*; populacja pacjentów uprzednio leczonych DOC.



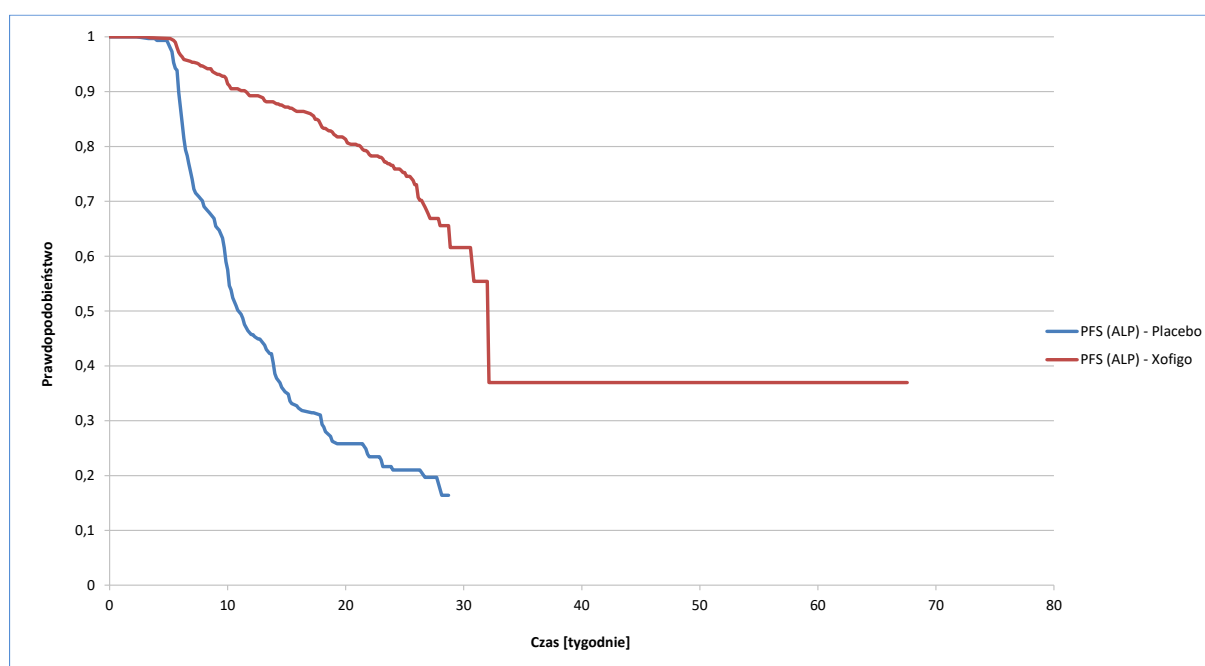
Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

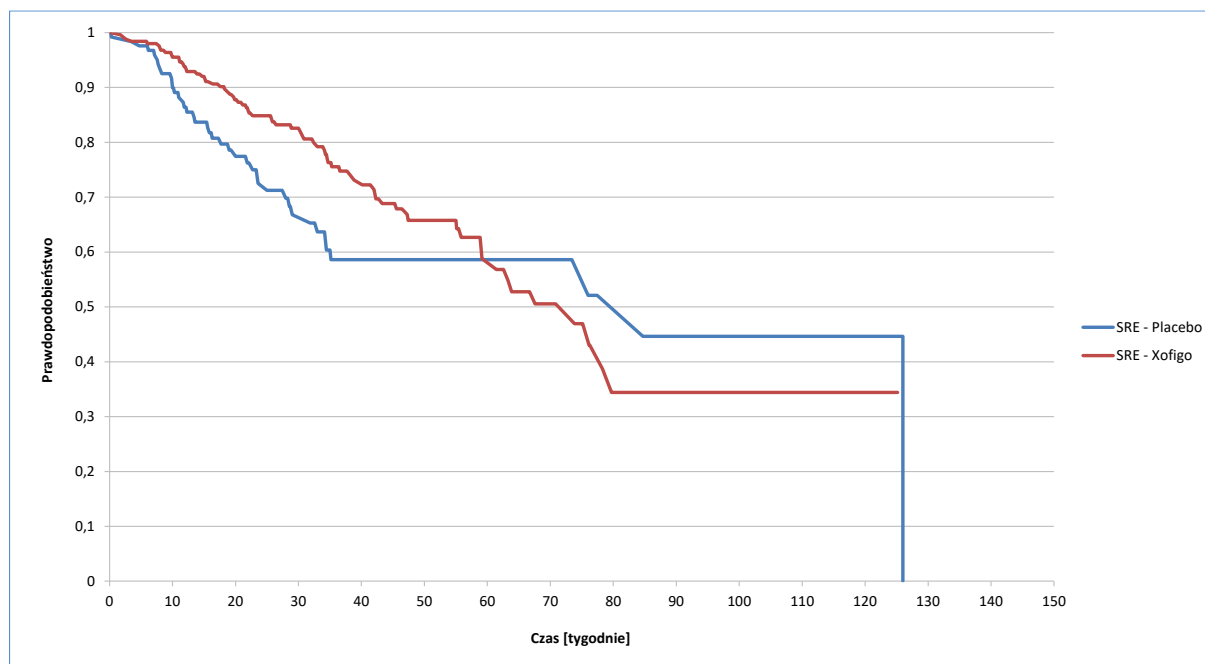
Wykres 40. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru ALP) – badanie *ALSYMPCA*; populacja pacjentów wcześniej nieleczonych DOC.



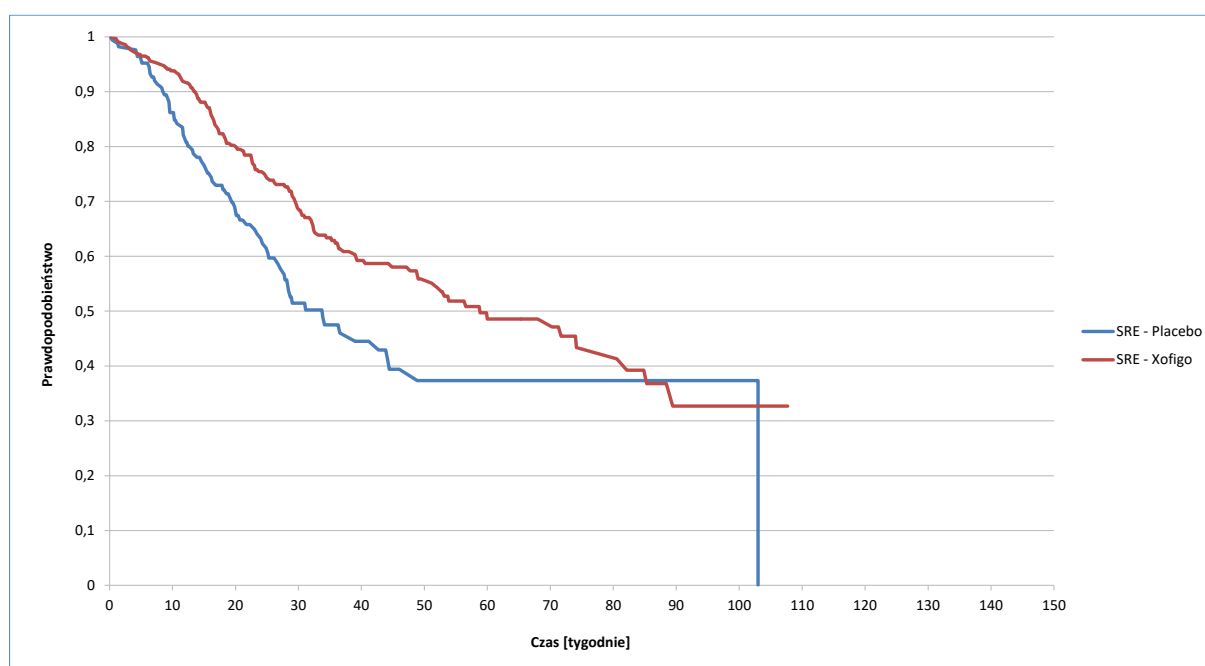
Wykres 41. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru ALP) – badanie *ALSYMPCA*; populacja pacjentów uprzednio leczonych DOC.



Wykres 42. Estymator Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia SRE – badanie *ALSYMPCA*; populacja pacjentów wcześniej nieleczonych DOC.



Wykres 43. Estymator Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia SRE – badanie *ALSYMPCA*; populacja pacjentów uprzednio leczonych DOC.



16.5 Parametry i jakość dopasowania modeli przeżycia

Tabela 62. Ocena jakości dopasowania parametrycznych modeli OS.

Ramię leczenia		Model				
		Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
Populacja całkowita badania ALSYMPCA						
Placebo	cons	-4,2785	0,0083	3,8849	3,8864	-6,0496
	ln_p	0,0000	-4,5694	-0,6673	-0,1164	0,3610
	AIC	718,8760	709,6600	673,7466	672,0687	687,5721
Ra-223	cons	-4,5632	0,0129	4,1448	4,1465	-6,8679
	gamma	0,0000	-5,0640	-0,6729	-0,1035	0,4399
	AIC	1316,9240	1272,1320	1234,3710	1235,3430	1240,2390
Populacja pacjentów leczonych docetakselem						
Placebo	cons	-4,2194	0,0108	3,8633	3,8528	-6,3108
	ln_p	0,0000	-4,6025	-0,7249	-0,1610	0,4138
	AIC	410,5911	401,0521	381,6097	382,5764	386,6058
Ra-223	cons	-4,5203	0,0133	4,1099	4,1122	-6,9778
	gamma	0,0000	-5,0409	-0,7159	-0,1497	0,4629
	AIC	766,2319	738,1416	709,7477	710,2937	715,9952
Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej docetakselem						
Placebo	cons	-4,3629	0,0047	3,9243	3,9407	-5,7175
	ln_p	0,0000	-4,5214	-0,5857	-0,0509	0,2877
	AIC	309,3174	309,9595	294,6996	292,2146	302,7697
Ra-223	cons	-4,6243	0,0122	4,1975	4,1998	-6,7110
	gamma	0,0000	-5,0968	-0,6132	-0,0397	0,4060
	AIC	551,8231	536,9934	526,7441	527,0035	526,9664

Tabela 63. Ocena jakości dopasowania parametrycznych modeli PFS (wg PSA)

Ramię leczenia		Model				
		Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
Populacja całkowita badania ALSYMPCA						
Placebo	cons	-2,4743	0,0722	2,2163	2,2618	-4,7293
	ln_p	0,0000	-3,0549	-1,1957	-0,6662	0,6279
	AIC	689,9034	633,3773	474,4919	467,3951	555,109
Ra-223	cons	-2,830840	0,035773	2,456578	2,507410	-4,412034
	gamma	0,000000	-3,176350	-0,887356	-0,389573	0,446829
	AIC	1488,682	1458,124	1257,941	1232,528	1369,992

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Ramię leczenia		Model				
		Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
Populacja pacjentów leczonych docetakselem						
Placebo	cons	-2,426328	0,0705544	2,172535	2,227027	-4,579654
	ln_p	0	-2,99074	-1,201838	-0,6645317	0,6079664
	AIC	396,9929	366,5304	272,3727	268,9351	322,4819
Ra-223	cons	-2,724231	0,0381479	2,366082	2,42455	-4,323242
	gamma	0	-3,075093	-0,9417049	-0,434595	0,4579433
	AIC	860,9683	842,0714	708,0878	695,7897	785,4444
Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej docetakselem						
Placebo	cons	-2,538869	0,0744794	2,274075	2,308615	-4,946973
	ln_p	0	-3,142294	-1,201133	-0,6747709	0,6571109
	AIC	294,1017	269,9708	203,5014	200,6525	235,4554
Ra-223	cons	-2,973482	0,0362821	2,584396	2,623636	-4,610428
	gamma	0	-3,346337	-0,838791	-0,3480766	0,45108
	AIC	622,6484	610,4163	540,3563	528,4178	577,0172

Tabela 64. Ocena jakości dopasowania parametrycznych modeli PFS (wg ALP)

Ramię leczenia		Model				
		Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
Populacja całkowita badania ALSYMPCA						
Placebo	cons	-2,8839	0,0454	2,4970	2,5385	-4,7242
	ln_p	0,0000	-3,3042	-0,9357	-0,4314	0,5105
	AIC	697,32	677,90	576,94	566,31	629,30
Ra-223	cons	-4,428199	0,0519988	3,722115	3,806748	-6,809534
	gamma	0	-5,11916	-0,650898	-0,0115959	0,5663773
	AIC	834,77	805,04	788,23	783,44	788,97
Populacja pacjentów leczonych docetakselem						
Placebo	cons	-2,8839	0,0454	2,4970	2,5385	-4,7242
	ln_p	0,0000	-3,3042	-0,9357	-0,4314	0,5105
	AIC	697,3192	677,902	576,9366	566,31	629,3002
Ra-223	cons	-4,356813	0,0697946	3,652945	3,727676	-6,861794
	gamma	0	-5,259384	-0,6727923	-0,0419779	0,593943
	AIC	492,4046	471,0135	463,5917	460,3152	463,8033
Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej docetakselem						
Placebo	cons	-3,056094	0,0336672	2,623054	2,662195	-4,669773
	ln_p	0	-3,37974	-0,8188965	-0,3265065	0,4523343

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Ramię leczenia		Model				
		Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
Ra-223	AIC	294,1017	269,9708	203,5014	200,6525	235,4554
	cons	-4,526017	0,0449133	3,810952	3,912167	-6,835839
	gamma	0	-5,151885	-0,6324989	0,022242	0,5471014
	AIC	622,6484	610,4163	540,3563	528,4178	577,0172

Tabela 65. Ocena jakości dopasowania parametrycznych modeli SRE.

Ramię leczenia		Model				
		Wykładniczy	Gompertza	Log-logistyczny	Log-normalny	Weibulla
Populacja całkowita badania ALSYMPCA						
Placebo	cons	-4,2185	-0,0045	3,7658	3,8319	-4,5068
	ln_p	0,0000	-4,1235	-0,3021	0,2994	0,0773
	AIC	590,871	591,9504	582,4277	584,5257	591,8315
Ra-223	cons	-4,608496	0,0065766	4,154583	4,222254	-5,518969
	gamma	0	-4,778387	-0,3738358	0,2493659	0,2158874
	AIC	1051,043	1049,119	1036,01	1040,785	1040,455
Populacja pacjentów leczonych docetakselem						
Placebo	cons	-4,0091	-0,0005	3,5548	3,6006	-4,5487
	ln_p	0,0000	-3,9994	-0,3840	0,2155	0,1439
	AIC	689,9034	633,3773	474,4919	467,3951	555,109
Ra-223	cons	-4,475041	0,0024812	4,035041	4,091117	-5,136874
	gamma	0	-4,53741	-0,3458161	0,2618147	0,1618179
	AIC	1488,682	1458,124	1257,941	1232,528	1369,992
Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej docetakselem						
Placebo	cons	-4,515406	-0,0051346	4,101929	4,196332	-4,613057
	ln_p	0	-4,392281	-0,2083188	0,4040683	0,0260601
	AIC	294,1017	269,9708	203,5014	200,6525	235,4554
Ra-223	cons	-4,815923	0,0134113	4,303046	4,393917	-6,266149
	gamma	0	-5,179284	-0,4501252	0,2038446	0,323422
	AIC	622,6484	610,4163	540,3563	528,4178	577,0172

16.6 Parametryzacja modeli przeżycia (OS, PFS, TSRE)

16.6.1 Rozkład Weibulla

Ogólna postać funkcji przeżycia Weibulla, opisywanej przez parametr kształtu γ i parametr skali λ , przedstawia się wzorem

$$S(t) = e^{-\lambda t^\gamma},$$

gdzie $S(t)$ oznacza skumulowaną proporcję chorych bez określonego zdarzenia (OS – zgonu, PFS – zgonu lub progresji, TSRE – pierwszego zdarzenia kostnego) do chwili t .

Parametry γ i λ dla każdej z porównywanych interwencji (Ra-223 i placebo) wyznaczano ze współczynników regresji *cons* i *ln_p* (otrzymanych w procedurze dopasowania krzywych w programie STATA) przy użyciu przekształceń

$$\lambda = e^{cons} \text{ oraz } \gamma = e^{ln_p}.$$

Parametr λ wyrażono w skali tygodniowej (odpowiadającej cyklowi obliczeniowemu modelu ekonomicznego). Parametr γ jest bezwymiarowy.

16.6.2 Rozkład logarytmiczno-normalny

Ogólna postać logarytmiczno-normalnej funkcji przeżycia z parametrami μ i σ , przedstawia się wzorem

$$S(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\ln(t) - \mu}{\sigma}\right),$$

gdzie $S(t)$ oznacza skumulowaną proporcję chorych bez określonego zdarzenia (OS – zgonu, PFS – zgonu lub progresji, TSRE – pierwszego zdarzenia kostnego) do chwili t , a Φ – dystrybuantę standardowego rozkładu normalnego.

Parametry μ i σ dla każdej z porównywanych interwencji (Ra-223 i placebo) wyznaczano ze współczynników regresji *cons* i *ln_p* (otrzymanych w procedurze dopasowania krzywych w programie STATA) przy użyciu przekształceń

$$\mu = cons \text{ oraz } \sigma = e^{ln_p}.$$

Parametr μ wyrażono w skali tygodniowej (odpowiadającej cyklowi obliczeniowemu modelu ekonomicznego). Parametr σ jest bezwymiarowy.

16.6.3 Rozkład log-logistyczny

Ogólna postać log-logistycznej funkcji przeżycia, opisywanej przez parametr kształtu γ i parametr skali λ , przedstawia się wzorem

$$S(t) = \frac{1}{1 + \left(\frac{t}{\lambda}\right)^\gamma},$$

gdzie $S(t)$ oznacza skumulowaną proporcję chorych bez określonego zdarzenia (OS – zgonu, PFS – zgonu lub progresji, TSRE – pierwszego zdarzenia kostnego) do chwili t .

Parametry γ i λ dla każdej z porównywanych interwencji (Ra-223 i placebo) wyznaczano ze współczynników regresji *cons* i *ln_p* (otrzymanych w procedurze dopasowania krzywych w programie STATA) przy użyciu przekształceń

$$\lambda = e^{\text{cons}} \text{ oraz } \gamma = e^{-\text{ln}_p}.$$

Parametr λ wyrażono w skali tygodniowej (odpowiadającej cyklowi obliczeniowemu modelu ekonomicznego). Parametr γ jest bezwymiarowy.

Spis Tabel

Tabela 1. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji produktu leczniczego Xofigo, 1100 kBq/mL, fiołka 6 ml roztworu do wstrzykiwań.....	21
Tabela 2. Hazard względny (OS, PFS i TSRE) dla DOC vs Ra-223 (analiza podstawowa).....	41
Tabela 3. Hazard względny (OS, PFS i TSRE) dla CAB vs Ra-223 (analiza podstawowa).	45
Tabela 4. Średnia liczba iniekcji Ra-223 na podstawie badania klinicznego ALSYMPCA.....	45
Tabela 5. Średni czas stosowania porównywanych interwencji.	46
Tabela 6. Tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania porównywanych interwencji.....	47
Tabela 7. Struktura występowania poszczególnych SRE w czasie terapii dichlorem radu-223 oraz BSC (CSR Xofigo).	49
Tabela 8. Struktura dalszych linii leczenia.	50
Tabela 9. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2023 roku.....	52
Tabela 10. Koszty jednostkowe substancji czynnych.....	53
Tabela 11. Schematy dawkowania porównywanych interwencji.	53
Tabela 12. Koszty jednostkowe farmakoterapii stosowanej w ramach BSC.	54
Tabela 13. Koszty jednostkowe podania leków.	55
Tabela 14. Wycena diagnostyki w trakcie leczenia Ra-223 i kabazytaksemem.....	56
Tabela 15. Wycena diagnostyki w trakcie leczenia docetaksemem.....	56
Tabela 16. Koszty jednostkowe badań diagnostycznych uwzględniane poza okresem aktywnego leczenia.....	57
Tabela 17. Koszty leczenia jednego epizodu zdarzeń niepożądanych st. 3-4.	58
Tabela 18. Koszty leczenia zdarzeń kostnych (SRE).	59
Tabela 19. Schematy dawkowania i czas dalszych linii leczenia.	59
Tabela 20 Koszty schyłku życia.....	60
Tabela 21. Częstość wizyt oraz częstość wykonywania procedur diagnostycznych na tydzień - choroba stabilna. 61	
Tabela 22. Częstość wizyt oraz częstość wykonywania procedur diagnostycznych na tydzień - progresja choroby.	61
Tabela 23. Założenia dotyczące zużycia leków (stosowanych w ramach BSC) i radioterapii.	62
Tabela 24. Zdarzenia kostne (SRE) wymagające hospitalizacji.....	62
Tabela 25. Wartości użyteczności specyficzne dla PSA – dichlorek radu-223 oraz BSC (analiza podstawowa).	64
Tabela 26. Wartości użyteczności specyficzne dla ALP – dichlorek radu-223 oraz BSC.	65
Tabela 27. Wartości użyteczności – chemioterapia (DOC, CAB).....	65
Tabela 28. Wartości redukcji użyteczności związane z SRE.....	66
Tabela 29. Średni spadek użyteczności z powodu SRE, ważony częstością występowania poszczególnych rodzajów zdarzeń kostnych w poszczególnych ramionach leczenia.	67

Tabela 30. Wartości redukcji użyteczności związane z działaniami niepożądanymi.	68
Tabela 31. Zestawienie wyników przeżycia w modelu ekonomicznym vs wyniki empiryczne z badania RCT.	69
Tabela 32. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.	71
Tabela 33. Analiza wrażliwości – testowane parametry.....	76
Tabela 34. Rozkłady parametrów analizy probabilistycznej.....	78
Tabela 35. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywo-tnym (Ra-223 vs BSC).	79
Tabela 36. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia CRPC (Ra-223 vs BSC).	81
Tabela 37. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywo-tnym (Ra-223 vs DOC).	82
Tabela 38. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia CRPC (Ra-223 vs DOC).	83
Tabela 39. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywo-tnym (Ra-223 vs CAB).....	84
Tabela 40. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia CRPC (Ra-223 vs CAB).....	86
Tabela 41. Wyniki analizy kosztów-użyteczności produktu Xofigo (analiza podstawowa; z uwzględnieniem RSS).	86
Tabela 42. Wyniki analizy kosztów-użyteczności produktu Xofigo (analiza podstawowa; bez uwzględnienia RSS).	87
Tabela 43. Analiza progowa ceny produktu Xofigo® (1100 kBq/mL roztwór do wstrzykiwań).....	89
Tabela 44. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs BSC; z uwzględnieniem RSS.	90
Tabela 45. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs DOC; z uwzględnieniem RSS.	91
Tabela 46. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs CAB; z uwzględnieniem RSS.....	92
Tabela 47. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs BSC; bez uwzględnienia RSS.	93
Tabela 48. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs DOC; bez uwzględnienia RSS.	94
Tabela 49. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs CAB; bez uwzględnienia RSS.	95
Tabela 50. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności produktu Xofigo; z uwzględnieniem RSS.	97
Tabela 51. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności produktu Xofigo; bez uwzględnienia RSS.	100
Tabela 52. Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy.....	103
Tabela 53. Wkład autorów w opracowanie raportu.....	108
Tabela 54. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	109
Tabela 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xofigo – <i>Pubmed</i>	110
Tabela 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xofigo – <i>Cochrane Library</i>	110
Tabela 57. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.	112

Tabela 58. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych zagranicznych agencji HTA.	115
Tabela 59. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w mCRPC.	118
Tabela 60. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację – <i>Pubmed</i>	119
Tabela 61. Użyteczności oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.	121
Tabela 62. Ocena jakości dopasowania parametrycznych modeli OS.	133
Tabela 63. Ocena jakości dopasowania parametrycznych modeli PFS (wg PSA)	133
Tabela 64. Ocena jakości dopasowania parametrycznych modeli PFS (wg ALP)	134
Tabela 65. Ocena jakości dopasowania parametrycznych modeli SRE.	135

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat modelu ekonomicznego w przebiegu mCRPC.	25
Wykres 2. Schemat modelu ekonomicznego w zaawansowanym CRPC.	26
Wykres 3. Estymator Kaplana-Meiera OS – badanie <i>ALSYMPCA</i> ; populacja całkowita.	29
Wykres 4. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru PSA) – badanie <i>ALSYMPCA</i> ; populacja całkowita.	29
Wykres 5. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru ALP) – badanie <i>ALSYMPCA</i> ; populacja całkowita.	30
Wykres 6. Estymator Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia SRE – badanie <i>ALSYMPCA</i> ; populacja całkowita.	30
Wykres 7. Dopasowanie parametrycznych krzywych OS do danych empirycznych z badania <i>ALSYMPCA</i> ; populacja całkowita; ramię leczenia: dichlorek radu-223.	32
Wykres 8. Dopasowanie parametrycznych krzywych OS do danych empirycznych z badania <i>ALSYMPCA</i> ; populacja całkowita; ramię leczenia: placebo.	33
Wykres 9. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg PSA) do danych empirycznych z badania <i>ALSYMPCA</i> ; populacja całkowita; ramię leczenia: dichlorek radu-223.	33
Wykres 10. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg PSA) do danych empirycznych z badania <i>ALSYMPCA</i> ; populacja całkowita; ramię leczenia: placebo.	34
Wykres 11. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg ALP) do danych empirycznych z badania <i>ALSYMPCA</i> ; populacja całkowita; ramię leczenia: dichlorek radu-223.	34
Wykres 12. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg ALP) do danych empirycznych z badania <i>ALSYMPCA</i> ; populacja całkowita; ramię leczenia: placebo.	35
Wykres 13. Dopasowanie parametrycznych krzywych TSRE do danych empirycznych z badania <i>ALSYMPCA</i> ; populacja całkowita; ramię leczenia: dichlorek radu-223.	35
Wykres 14. Dopasowanie parametrycznych krzywych TSRE do danych empirycznych z badania <i>ALSYMPCA</i> ; populacja całkowita; ramię leczenia: placebo.	36

Wykres 15. Dopasowanie parametrycznych krzywych OS do danych empirycznych z badania <i>ALSYMPCA</i> ; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOC; ramię leczenia: dichlorek radu-223.	38
Wykres 16. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg PSA) do danych empirycznych z badania <i>ALSYMPCA</i> ; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOC; ramię leczenia: dichlorek radu-223.	39
Wykres 17. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg ALP) do danych empirycznych z badania <i>ALSYMPCA</i> ; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOC; ramię leczenia: dichlorek radu-223.	39
Wykres 18. Dopasowanie parametrycznych krzywych TSRE do danych empirycznych z badania <i>ALSYMPCA</i> ; populacja chorych wcześniej nieleczonych DOC; ramię leczenia: dichlorek radu-223.	40
Wykres 19. Dopasowanie parametrycznych krzywych OS do danych empirycznych z badania <i>ALSYMPCA</i> ; populacja chorych wcześniej leczonych DOC; ramię leczenia: dichlorek radu-223.	42
Wykres 20. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg PSA) do danych empirycznych z badania <i>ALSYMPCA</i> ; populacja chorych wcześniej leczonych DOC; ramię leczenia: dichlorek radu-223.	43
Wykres 21. Dopasowanie parametrycznych krzywych PFS (wg ALP) do danych empirycznych z badania <i>ALSYMPCA</i> ; populacja chorych wcześniej leczonych DOC; ramię leczenia: dichlorek radu-223.	43
Wykres 22. Dopasowanie parametrycznych krzywych TSRE do danych empirycznych z badania <i>ALSYMPCA</i> ; populacja chorych wcześniej leczonych DOC; ramię leczenia: dichlorek radu-223.	44
Wykres 23. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywo-tnym (z uwzględnieniem RSS; Ra-223 vs BSC).	80
Wykres 24. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia CRPC (Ra-223 vs BSC).	81
Wykres 25. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywo-tnym (PPP; z uwzględnieniem RSS; Ra-223 vs DOC).	83
Wykres 26. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywo-tnym (Ra-223 vs DOC).	84
Wykres 27. . Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia CRPC, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywo-tnym (PPP; z uwzględnieniem RSS; Ra-223 vs CAB).	85
Wykres 28. Krzywa akceptowalności dla strategii Ra-223 vs BSC; z uwzględnieniem RSS.	98
Wykres 29. Krzywa akceptowalności dla strategii Ra-223 vs DOC; z uwzględnieniem RSS.	99
Wykres 30. Krzywa akceptowalności dla strategii Ra-223 vs CAB; z uwzględnieniem RSS.	99
Wykres 31. Krzywa akceptowalności dla strategii Ra-223 vs BSC; bez uwzględnienia RSS.	101
Wykres 32. Krzywa akceptowalności dla strategii Ra-223 vs DOC; bez uwzględnienia RSS.	102
Wykres 33. Krzywa akceptowalności dla strategii Ra-223 vs CAB; bez uwzględnienia RSS.	102
Wykres 34. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xofigo.	111
Wykres 35. Diagram opisujący proces wyszukiwania użyteczności wyróżnionych w modelu w stanach związanych z mCRPC.	120

Wykres 36. Estymator Kaplana-Meiera OS – badanie <i>ALSYMPCA</i> ; populacja pacjentów wcześniej nieleczonych DOC.	129
Wykres 37. Estymator Kaplana-Meiera OS – badanie <i>ALSYMPCA</i> ; populacja pacjentów uprzednio leczonych DOC.	129
Wykres 38. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru PSA) – badanie <i>ALSYMPCA</i> ; populacja pacjentów wcześniej nieleczonych DOC.	130
Wykres 39. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru PSA) – badanie <i>ALSYMPCA</i> ; populacja pacjentów uprzednio leczonych DOC.	130
Wykres 40. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru ALP) – badanie <i>ALSYMPCA</i> ; populacja pacjentów wcześniej nieleczonych DOC.	131
Wykres 41. Estymator Kaplana-Meiera PFS (wg pomiaru ALP) – badanie <i>ALSYMPCA</i> ; populacja pacjentów uprzednio leczonych DOC.	131
Wykres 42. Estymator Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia SRE – badanie <i>ALSYMPCA</i> ; populacja pacjentów wcześniej nieleczonych DOC.	132
Wykres 43. Estymator Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia SRE – badanie <i>ALSYMPCA</i> ; populacja pacjentów uprzednio leczonych DOC.	132

Piśmiennictwo

- AKL Xofigo 2024** ██████████ i wsp. Xofigo® (dichlorek radu-223) u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych. Analiza kliniczna, wersja 1.1. Kraków, 2024.
- Algeta ASA Protocol: BC1-06** Clinical Study Protocol. Study BC1-06. EudraCT number 2007-006195-11. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę.
- AOTMIT 2016** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT WT.543.7.2023** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352). Opracowanie nr WT.543.7.2023. Data ukończenia 31.05.2023 r.
- APD Xofigo 2024** ██████████ i wsp. Xofigo® (dichlorek radu-223) u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1. Kraków, 2024.
- AWA Xofigo 2015** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Xofigo (dichlorek radu-223) w ramach programu lekowego: Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61). Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Nr: AOTMiT-OT-4351-7/2015. Data ukończenia: 20 marca 2015 r.
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/015/AWA/15_OT_4351_7_XOFIGO_\[dichlorek_radu-223\]_AWA_2015.03.20.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/015/AWA/15_OT_4351_7_XOFIGO_[dichlorek_radu-223]_AWA_2015.03.20.pdf)
- Bahl 2015** Bahl A, Masson S, Malik Z, Birtle AJ, Sundar S, Jones RJ, James ND, Mason MD, Kumar S, Bottomley D, Lydon A, Chowdhury S, Wylie J, De Bono JS. Final quality of life and safety data for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel in the UK Early Access Programme (EAP) (NCT01254279). *BJU Int* 2015; 116(6):880-887
- Barqawi 2019** Barqawi YK, Borrego ME, Roberts MH, Abraham I. Cost-effectiveness model of abiraterone plus prednisone, cabazitaxel plus prednisone and enzalutamide for visceral metastatic castration resistant prostate cancer therapy after docetaxel therapy resistance. *J Med Econ*. 2019 Nov;22(11):1202-1209. doi: 10.1080/13696998.2019.1661581. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31452414.
- Body 2019** Body JJ, von Moos R, Rider A, Hallworth P, Bhowmik D, Gatta F, Hechmati G, Qian Y. A real-world study assessing the use of bone-targeted agents and their impact on bone metastases in patients with prostate cancer treated in clinical practice in Europe. *J Bone Oncol*. 2018 Dec 18;14:100212. doi: 10.1016/j.jbo.2018.100212. PMID: 30627511; PMCID: PMC6319023.
- Botteman 2011** Botteman MF, Meijboom M, Foley I, Stephens JM, Chen YM, Kaura S. Cost-effectiveness of zoledronic acid in the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases secondary to advanced renal cell carcinoma: application to France, Germany, and the United Kingdom. *Eur J Health Econ*. 2011 Dec;12(6):575-88.
- Caffo 2021** Caffo O, Frantellizzi V, Monari F, Galli L, Costa RP, Pinto C, Tucci M, Baldari S, Facchini G, Bortolus R, Alongi F, Alongi P, Donner D, Fanti S, Sbrana A, Morabito A, Masini C, Zichi C, Pignata S, Borsatti E, Salgarello M, Spada M, De Giorgi U, Lo Re G, Cortesi E, De Vincentis G. Sequencing Life-Prolonging Agents in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients: Comparison of Sequences With and Without 223Ra. *Cancer Biother Radiopharm*. 2021 Jun;36(5):391-396. doi: 10.1089/cbr.2020.4442. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33769088.

- ChPL Acidum zoledronicum medac** Charakterystyka Produktu Leczniczego Acidum zoledronicum medac. Dostęp on-line: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120803123628/anx_123628_pl.pdf
- ChPL Xofigo** Xofigo -EMEA/H/C/002653 Charakterystyka produktu leczniczego Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human_med_001692.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- ChPL Zoladex 10,8 mg** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoladex 10,8 mg. Dostęp on-line: http://leki.urpl.gov.pl/files/Zoladex_LA.pdf
- Dearden 2018** Dearden L, Shalet N, Artenie C, Mills A, Jackson C, Grant L, Gater A. Fatigue, treatment satisfaction and health-related quality of life among patients receiving novel drugs suppressing androgen signalling for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019 Jan;28(1):e12949. doi: 10.1111/ecc.12949. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30408244.
- de Bono 2010** de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
- DGL 22/01/2024** Komunikat DGL z dnia 22-01-2024 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8547.html>
- Diels 2012** Diels J, Spencer M, Hamberg P, Wheatley Price P, Dass RN. Mapping FACT-P to EQ-5D in a large cross-sectional study of metastatic castrate-resistant prostate cancer patients. *Value Health* 2012; 15(7):A430.
- Diels 2015** Diels J, Hamberg P, Ford D, Price PW, Spencer M, Dass RN. Mapping FACT-P to EQ-5D in a large cross-sectional study of metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Qual Life Res*. 2015 Mar;24(3):591-8. doi: 10.1007/s11136-014-0794-5. Epub 2014 Oct 19. PMID: 25326871; PMCID: PMC4349944.
- Ghatnekar 2014** Ghatnekar O, Nørgaard K, Skaltsa K. Results and implications of using a new eq-5d value set for cost-utility analyses in sweden. An application using enzalutamide (xtandi®) verse best supportive care for treatment of metastatic castration resistant prostate cancer (MCRPC). *Value Health*. 2014 Nov;17(7):A648. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.2350. Epub 2014 Oct 26. PMID: 27202332.
- Heindreich 2016** Heidenreich A, Chowdhury S, Klotz L, Siemens DR, Villers A, Ivanescu C, Holmstrom S, Baron B, Wang F, Lin P, Shore ND. Impact of Enzalutamide Compared with Bicalutamide on Quality of Life in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Additional Analyses from the TERRAIN Randomised Clinical Trial. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):534-542. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.027. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27497762.
- HAS 2014** Haute Autorité de Santé. Avis d'efficience. Xofigo®(dichlorure de Radium-223). Bayer HealthCare. Date de validation par la CEESP : 11 mars 2014. Dostęp on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1753132/fr/xofigo-dichlorure-de-radium-radio-isotope. Data ostatniego dostępu: 09.10.2023 r.
- Hill 2019** Hill J, Paulden M, McCabe C, North SA, Venner P, Usmani N. Cost-effectiveness analysis of metformin with enzalutamide in the metastatic castrate-resistant prostate cancer setting. *Can J Urol*. 2019 Dec;26(6):10045-10053. PMID: 31860422.

- Ivanescu 2014** Ivanescu C, Longworth L, Skaltsa K, Holmstrom S. Mapping Fact-P To EQ-5D In Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (MCRPC): Performance Of A Previously Developed Algorithm When Applied On A Sample With A Different Disease Stage. Value Health. 2014 Nov;17(7):A567. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1890. Epub 2014 Oct 26. PMID: 27201884.
- Kuppen 2019** Kuppen MCP, Westgeest HM, van den Eertwegh AJM, Coenen JLLM, van Moorselaar RJA, van den Berg P, Geenen MM, Mehra N, Hendriks MP, Lampe MI, van de Luijngaarden ACM, Peters FPJ, Roeleveld TA, Smilde TJ, de Wit R, van Oort IM, Gerritsen WR, Uyl-de Groot CA. Health-related Quality of Life and Pain in a Real-world Castration-resistant Prostate Cancer Population: Results From the PRO-CAPRI Study in the Netherlands. Clin Genitourin Cancer. 2020 Jun;18(3):e233-e253. doi: 10.1016/j.clgc.2019.11.015. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31883940.
- Lloyd 2006** Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer 3. Br J Cancer 2006 Sep 18;95(6):683-90.
- Matza 2014** Matza L., Chung K, Van Brunt K., Brazier J.E., Braun A., Currie B, et al. Health state utilities for skeletal-related events secondary to bone metastases. ur J Health Econ (2014) 15:7–18
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 11/12/2023** Obwieszczenie 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.
- Nafees 2008** Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes 2008;6:84
- NCPE 2014** National Centre for Pharmacoeconomics. Cost Effectiveness of radium-223 (Xofigo®) for castration-resistant prostate cancer with symptomatic bone metastases and no known visceral metastases. December 2014. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/12/Xofigo-12122014_final.pdf. Data ostatniego dostępu: 09.10.2023 r.
- NFZ 7/2024/DGL** Zarządzenie nr 7/2024/DGL z dnia 24-01-2024 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- NFZ 10/2024/DGL** Zarządzenie Nr 10/2024/DGL z dnia 26-01-2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- NFZ 1/2022/DSOZ** Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ z dnia 03-01-2022 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskoscjialistyczne.
- NFZ 142/2023/DSOZ** Zarządzenie nr 142/2023/DSOZ z dnia 02-10-2023 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskoscjialistyczne.
- NFZ 57/2023/DSOZ** Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ z dnia 30-03-2023 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NICE 2016** National Institute For Health And Care Excellence. Final appraisal determination. Radium-223 dichloride for treating hormone-relapsed prostate cancer with bone metastases. Issue

- date: August 2016. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta412/history>. Data ostatniego dostępu: 09.10.2023 r.
- NICE DSU TSD14** Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011. Available from <http://www.nicedsu.org.uk>
- NICE TA391** National Institute For Health And Clinical Excellence. Single Technology Appraisal. Cabazitaxel for the second line treatment of hormone refractory metastatic prostate cancer. Evaluation Report.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta391/documents/committee-papers-3>
- Nilsson 2016** Nilsson S, Cisko P, Sartor O, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III *ALSYMPCA* study. *Annals of Oncology*. 2016;27(5):868-874. doi:10.1093/annonc/mdw065
- Parker 2013** Parker C, Nilsson D, Heinrich S, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzen L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland OS, Sartor O. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *New Engl J Med* 2013; 369(3):213-223.
- Payne 2021** Payne H, Robinson A, Rappe B, Hilman S, De Giorgi U, Joniau S, Bordonaro R, Mallick S, Dourthe LM, Flores MM, Gumà J, Baron B, Duran A, Pranzo A, Serikoff A, Mott D, Herdman M, Pavesi M, De Santis M. A European, prospective, observational study of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: PREMISE. *Int J Cancer*. 2022 Mar 1;150(5):837-846. doi: 10.1002/ijc.33845. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34648657; PMCID: PMC9298797.
- Peters 2018** Peters ML, De Meijer C, Wyndaele D, et al. Dutch Economic Value of Radium-223 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Appl Health Econ Health Policy*. 2018;16(1):133-143. doi:10.1007/s40258-017-0350-x
- Saad 2017** Saad F, Ivanescu C, Phung D, Lorient Y, Abhyankar S, Beer TM, Tombal B, Holmstrom S. Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; 20(1):110-116
- Saad 2023** Saad F, de Bono J, Barthélémy P, Dorff T, Mehra N, Scagliotti G, Stirling A, Machiels JP, Renard V, Maruzzo M, Higano CS, Gurney H, Healy C, Bhattacharyya H, Arondekar B, Niyazov A, Fizazi K. Patient-reported Outcomes in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Harboring DNA Damage Response Alterations Treated with Talazoparib: Results from TALAPRO-1. *Eur Urol*. 2023 Apr;83(4):352-360. doi: 10.1016/j.eururo.2022.05.030. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35750582.
- Sæterdal 2016** Sæterdal I, Desser A, Pike E, Hamidi V, Harboe I, Odgaard-Jensen J, Klemp M. Health Technology Assessment of Four Drugs for Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [Internet]. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2016 Aug. Report from the Norwegian Institute of Public Health No. 2016-08. PMID: 29553643.
- Sandblom 2004** Sandblom G, Carlsson P, Sennfält K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer*. 2004;90(6):1163-1168.
- Sartor 2014** Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Shan M, Bruland OS, Parker C. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer

- and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):738-46.
- SMC 2015** Scottish Medicines Consortium. Radium-223 dichloride 1000kBq/mL solution for injection (Xofigo®) SMC No. (1077/15). Dostęp on-line pod adresem: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2205/radium_223__xofigo__final_sept_2015_160915_for_website.pdf. Data ostatniego dostępu: 09.10.2023 r.
- Stattin 2023** Stattin P, Westerberg M, Lissbrant IF, Eriksson MH, Kjellman A, Ullén A, Vassilev Z, Sandstrom P, Weinrib R, Martinez D, Garcia-Albeniz X. Real World Outcomes in Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Radium-223 in Routine Clinical Practice in Sweden. *Clin Genitourin Cancer.* 2023 Feb;21(1):107.e1-107.e9. doi: 10.1016/j.clgc.2022.09.002. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36180341.
- Stevenson 2011** Stevenson M, Lloyd Jones M, Kearns B, Littlewood C, Wong R. Cabazitaxel for the second-line treatment of hormone refractory, metastatic prostate cancer: A Single Technology Appraisal. SCHARR, The University of Sheffield, 2011. <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2557.pdf>
- Sullivan 2007** Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M, Sleep D. Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Qual Life Res* 2007; 16(4):571-575.
- Tannock 2004** Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1502-12. doi: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213.
- Tirado Mercier 2018** Tirado E, Callejo Velasco D, Rubio Cabezas M, Moretones Agut C, Granell Villalón M. Cost-effectiveness Analysis of Radium-223 Dichloride in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Without Previous Chemotherapy Treatment in Spain. *JHEOR.* 2018;6(1):1-14. doi:10.36469/9777
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
- Xu 2022** Xu C, Cai J, Zhuang J, Zheng B, Chen L, Sun H, Zheng G, Wei X, Liu M. Cost-effectiveness of olaparib, a PARP inhibitor, for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in China and United States. *Ann Transl Med.* 2022 Aug;10(15):830. doi: 10.21037/atm-22-3637. PMID: 36034977; PMCID: PMC9403933.
- Zeng 2022** Zeng X, Liu Q, Tan C, Wan X, Wang Y, Ma X. Alpha emitter radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A cost-utility analysis. *Front Pharmacol.* 2022 Oct 21;13:1003483. doi: 10.3389/fphar.2022.1003483. PMID: 36339555; PMCID: PMC9633991.
- Zhong 2013** Zhong L, Pon V, Srinivas S, Nguyen N, Frear M, Kwon S, Gong C, Malmstrom R, Wilson L. Therapeutic options in docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *PLoS One.* 2013 May 22;8(5):e64275. doi: 10.1371/journal.pone.0064275. PMID: 23717582; PMCID: PMC3661482.