



---

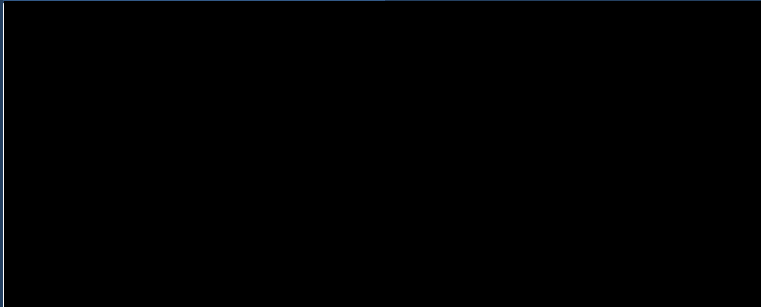
**Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie**

**ANALIZA EKONOMICZNA**



Kraków, czerwiec 2024

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

<b>Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	<b>Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</b>	
<b>Autorzy analizy ekonomicznej</b>	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
		
<b>Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	<b>AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14 02-676 Warszawa</b>	
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

---

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	10
2. PROBLEM DECYZYJNY.....	10
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA.....	11
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE.....	13
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ.....	15
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH.....	17
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	21
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	21
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA.....	22
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	22
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	24
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH.....	26
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	53
3.7. DYSKONTOWANIE.....	60
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	60
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	64
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	72
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	72
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	75
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY.....	85
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	85
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	85
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	85
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	86
7. Dyskusja.....	86
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	87
9. BIBLIOGRAFIA.....	89
10. SPIS TABEL.....	94
11. SPIS RYSUNKÓW.....	95
12. ANEKS.....	96
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	96
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	101
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	109
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY.....	116

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AIC</b>	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> ; Kryterium informacyjne Akaike'a
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BIA</b>	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
<b>BIC</b>	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> ; Kryterium informacyjne Bayes'a
<b>CEA</b>	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>DSA</b>	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
<b>ICUR</b>	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
<b>LCI</b>	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>mCRPC</b>	ang. <i>Metastatic Castration-resistant prostate cancer</i> ; Przerzutowy rak gruczołu krokowego [ prostaty ] oporny na kastrację
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
<b>OS</b>	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
<b>PARP</b>	ang. <i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i> ; Polimeraza poli(ADP-rybozy)
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministra Zdrowia)
<b>Perspektywa wspólna</b>	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>PSA</b>	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; Probabilistyczna analiza wrażliwości
<b>QALY</b>	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
<b>TTD</b>	ang. <i>Time to Treatment Discontinuation</i> ; Czas do dyskontynuacji leczenia
<b>UCI</b>	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. *Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, mCRPC*), u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie (zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia z proponowanego zmodyfikowanego programu lekowego B.56 [37]); wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem zarejestrowanym [57] (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) pod postacią tabletek powlekanych (100 mg, 150 mg) w dawkach zgodnych z Charakterystyką produktu leczniczego [57] w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem (mając na uwadze zakres wskazań objętych refundacją dla prednizonu i prednizolonu, w praktyce klinicznej w Polsce przede wszystkim prednizolon będzie stosowany we wnioskowanym wskazaniu jako substancja czynna wydawana bezpłatnie pacjentom z nowotworami złośliwymi [37]) (I);
- wnioskowaną technologię porównano z abirateronem stosowanym tylko z prednizonem lub prednizolonem, bez dodatku inhibitora PARP (polimerazy poli(ADP-rybozy, ang. Poly (ADP-ribose) polymerase) oraz dodatkowo monoterapią enzalutamidem (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a obserwacją w zakresie: długości życia bez niekorzystnych zdarzeń związanych z przebiegiem choroby (tj. przeżycia wolnego od progresji choroby [ang. *Progression-Free Survival; PFS*]), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival; OS*) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41] (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years; QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio; ICUR*) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1149.0, Olaparyb”, w której wnioskowana technologia jest obecnie refundowana w leczeniu raka jajnika, raka trzustki, raka gruczołu krokowego (tj. mCRPC po niepowodzeniu leczenia abirateronem lub enzalutamidem). Tak jak obecnie w przypadku refundacji wnioskowanej technologii

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



w leczeniu raka jajnika, raka trzustki, raka piersi i raka gruczołu krokowego [37], przy braku określonej zdefiniowanej dawki dobowej dla wnioskowanej technologii [33], w opracowaniu uwzględniono najczęściej stosowaną dobową dawkę (4 tabletki na dobę, niezależnie od wielkości opakowania leku i mocy tabletek, która dostosowywana jest do stanu pacjentów w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych; wśród pacjentów bez zdarzeń niepożądanych – dobową dawkę na poziomie 4 tabletek po 150 mg olaparybu), zgodnie z art. 15 ust. 14 ustawy o refundacji [30]. Ustalono, że 1 opakowanie wnioskowanej technologii (56 tabletek po 150 mg lub 100 mg olaparybu) wystarcza na 14 dni podawania.

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.



Koszt leków refundowanych w Polsce określono na poziomie: średniego kosztu w Polsce w marcu 2024 roku [86] (dane dostępne w czerwcu 2024 roku) lub średniego kosztu w 2023 roku [113], [114] (enzalutamid, rad-223) w przypadku leków szpitalnych oraz aktualnych cen wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] w przypadku leków nabywanych w aptece.

Wnioskowana technologia, będąca inhibitorem PARP, nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Leczenie pacjentów z analizowanej populacji oparte jest obecnie na stosowaniu abirateronu (z prednizonem lub prednizolonem) lub enzalutamidu.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Zidentyfikowane kategorie kosztu różniące porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy nie wpływały istotnie na wyniki analizy, o czym świadczą wyniki analizy wrażliwości (scenariusz „DSA 114” analizy wrażliwości).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych [41].

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich. Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków).

Modelowanie przeprowadzono na podstawie danych z badania PROpel [96] przy ocenie wyników zdrowotnych olaparybu z abirateronem oraz samego abirateronu. W celu oszacowania wyników zdrowotnych w grupie enzalutamidu uwzględniono wyniki meta-analizy sieciowej porównującej enzalutamid z abirateronem [41].

Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji w dożywnym horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progiem opłacalności wynoszącym 190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2019 – 2021).

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (40 lat), tym samym uwzględniono horyzont czasowy w ramach którego zdecydowana większość (>99,99%) pacjentów z analizowanej populacji umrze.

Do badania klinicznego PROpel włączono pacjentów w wieku od 43 do 91 lat. Wyniki tego badania dotyczące wszystkich grup wieku ekstrapolowano na horyzont czasowy niniejszej analizy. Oznacza to, że przyjęty 40-letni horyzont czasowy zapewnia, że każdy z uczestników badania PROpel będzie miał długość obserwacji nie krótszą od oczekiwanej długości życia mężczyzny z populacji generalnej Polski będącego w wieku uczestnika badania PROpel (oczekiwana długość życia mężczyzny w wieku 43 lat wynosi w Polsce w 2022 roku 32,52 roku [46]).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono analizę wrażliwości jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Przeprowadzono także probabilistyczną analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych.

## WYNIKI I WNIOSKI

W ramach modelowania wyników zdrowotnych opartego na wynikach badania klinicznego PROpel [96] wykazano, że zastosowanie olaparybu z abirateronem spowoduje (wartości niezdyktowane):

- wydłużenie średniej długości życia bez progresji choroby o 1,58 roku względem abirateronu (tj. o 69% długości życia po zastosowaniu komparatora) oraz o 0,70 roku względem enzalutamidu (tj. o 22% długości życia po zastosowaniu komparatora) oraz;
- wydłużenie średniej długości życia chorych z analizowanej populacji o 2,32 roku względem abirateronu (tj. o 65% długości życia po zastosowaniu komparatora) oraz o 2,35 roku względem enzalutamidu (tj. o 67% długości życia po zastosowaniu komparatora).

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w skojarzeniu z abirateronem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie w horyzoncie trwania życia (40 lat) jest:

- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia bez progresji choroby o: 1,19 roku względem abirateronu oraz 0,40 roku względem enzalutamidu;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia o: 1,62 roku względem abirateronu oraz 1,64 roku względem enzalutamidu;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) o: 1,30 roku względem abirateronu oraz 1,29 roku względem enzalutamidu;

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie:

- względem abirateronu:

[Redacted]

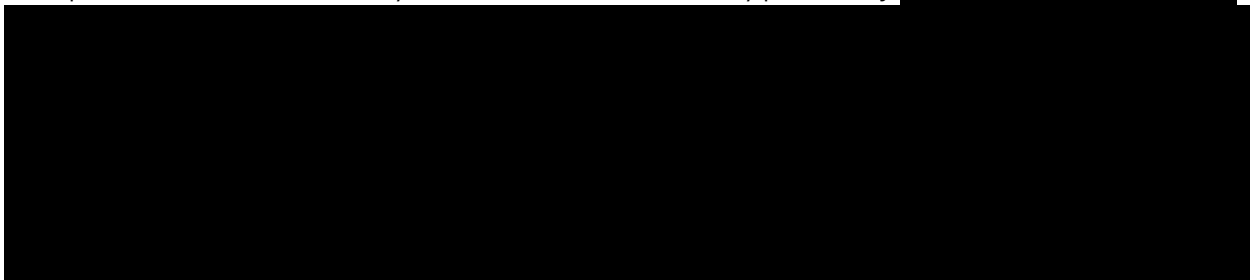
- względem enzalutamidu:

[Redacted]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej.





W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzono przewagę kliniczną (większą liczbę QALY) po zastosowaniu wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów.



Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji w wyniku dodania olaparybu do leczenia abirateronem [41].

Poprawa wyników zdrowotnych wśród chorych obserwowana była zarówno w badaniu PROpel (np. przedłużenie mediany PFS o prawie 50% względem abirateronu; przedłużenie mediany OS o około 21% względem abirateronu [41]), jak i w ramach przeprowadzonej w niniejszej analizie ekstrapolacji dostępnych danych klinicznych na horyzont trwania życia pacjenta (m.in. wydłużenie średniej długości życia bez progresji raka o: 1,6 roku [69%] względem abirateronu oraz 0,7 roku [22%] względem enzalutamidu; wydłużenie średniej długości życia chorych o około 2,3 roku, tj. 65%-67% względem abirateronu lub enzalutamidu).

Olaparyb to pierwszy zarejestrowany inhibitor PARP stosowany w skojarzeniu z NHA w I linii leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego. [41].

  pozwalało na uzyskanie znacznie lepszych wyników zdrowotnych wśród chorych z niekorzystnym rokowaniem. Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność olaparybu wśród pacjentów z analizowanej populacji, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tych chorych.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania zalecanej przez wytyczne kliniczne [40] opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Zdecydowana większość chorych z rakiem gruczołu krokowego nie ma w chwili obecnej możliwości zastosowania inhibitora PARP, w tym olaparybu, który dostępny jest jedynie po niepowodzeniu terapii NHA (tj. abirateronem lub enzalutamidem) po potwierdzeniu obecności mutacji BRCA. Opóźnienie zastosowania olaparybu oraz jego



---

wykorzystanie u mniejszej liczby chorych nie pozwala na uzyskanie zadowalających wyników zdrowotnych. Zastosowanie olaparybu łącznie z abirateronem w ramach leczenia mCRPC zapewni dostępność tego leczenia u większej liczby pacjentów niż obecnie ma to miejsce.

## 1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją Lynparza® o dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

## 2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. *Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, mCRPC), u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie (zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia z proponowanego zmodyfikowanego programu lekowego B.56 [37]); wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem zarejestrowanym [57] (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) pod postacią tabletek powlekanych (100 mg, 150 mg) w dawkach zgodnych z Charakterystyką produktu leczniczego [57] w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem (mając na uwadze zakres wskazań objętych refundacją dla prednizonu i prednizolonu, w praktyce klinicznej w Polsce przede wszystkim prednizolon będzie stosowany we wnioskowanym wskazaniu jako substancja czynna wydawana bezpłatnie pacjentom z nowotworami złośliwymi [37]) (I);
- wnioskowaną technologię porównano z abirateronem stosowanym tylko z prednizonem lub prednizolonem, bez dodatku inhibitora PARP (polimerazy poli(ADP-rybozy), ang. Poly (ADP-ribose) polymerase, PARP) oraz dodatkowo monoterapią enzalutamidem (C);

- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a obserwacją w zakresie: długości życia bez niekorzystnych zdarzeń związanych z przebiegiem choroby (tj. przeżycia wolnego od progresji choroby [ang. *Progression-Free Survival*; PFS]), związanego z tymi punktami końcowymi przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41] (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna dotycząca finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

### **2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA**

Firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza® pod postacią tabletek powlekanych po 150 mg i 100 mg olaparybu (56 tabletek w opakowaniu) w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiając stosowanie wnioskowanej technologii w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego [40].

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce [37]. Większość chorych z analizowanej populacji nie ma w chwili obecnej możliwości zastosowania inhibitora PARP - wśród pacjentów z rakiem gruczołu krokowego olaparyb dostępny jest jedynie w kolejnych liniach leczenia i po potwierdzeniu obecności mutacji BRCA [37].

W chwili obecnej wnioskowana technologia refundowana jest w leczeniu:

- pacjentów z rakiem piersi w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” (program opisany w załączniku B.9.FM obwieszczenia Ministra Zdrowia [37]),
- pacjentów z rakiem jajnika w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” (program opisany w załączniku B.50. obwieszczenia Ministra Zdrowia [37]),
- pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w ramach programu „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (program opisany w załączniku B.56. obwieszczenia Ministra Zdrowia [37]) oraz
- pacjentów z rakiem trzustki w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z gruczolakorakiem trzustki” (program opisany w załączniku B.85. obwieszczenia Ministra Zdrowia [37]).

Analizowany problem decyzyjny dotyczy rozszerzenia zakresu wskazań, w których wnioskowana technologia jest objęta refundacją. Tym samym, w opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1149.0, Olaparyb”, w której jest refundowana. Na tej podstawie uznano, że refundacja w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności. Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii. W przypadku wnioskowanej technologii i tej samej technologii w grupie 1149.0 nie istnieją różnice w: nazwie międzynarodowej, mechanizmie działania, drodze podawania i postaci farmaceutycznej. Różnica dotyczy wyłącznie wskazania do objęcia refundacją.

Niemniej jednak, nazwa grupy limitowej nie odnosi się do konkretnej nazwy schorzenia. Należy zatem przyjąć, że istnieje możliwość umieszczenia leku Lynparza® we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym w tej samej grupie limitowej, w której lek ten jest już objęty refundacją. Świadczy o tym m.in. refundacja wnioskowanej technologii w leczeniu raka jajnika i w leczeniu raka trzustki we wspólnej grupie limitowej.

Przyjęto, że kalkulacja limitu finansowania we wnioskowanej grupie limitowej uwzględniać będzie aktualnie obowiązujące zasady w grupie „1149.0. Olaparyb”, w której olaparyb nie ma ustalonej

definiowanej dawki dobowej wg WHO [33]. Tym samym, w opracowaniu przyjęto dawkę wnioskowanej technologii stosowaną w praktyce klinicznej (4 tabletki niezależnie od mocy na dobę), zgodnie z art. 15 ust. 14 ustawy o refundacji [30]. Oznacza to, że każda prezentacja wnioskowanej technologii (56 tabletek po 150 mg lub 100 mg olaparybu) wystarcza na 14-dniową terapię. W takiej sytuacji, limit finansowania obydwu prezentacji wnioskowanej technologii będzie na poziomie własnych cen hurtowych, niezależnie od prezentacji, która będzie wyznaczała limit finansowania.

Zaobserwowano, że refundacja wnioskowanej technologii w nowej, osobnej grupie limitowej (jako lek innowacyjny, nieposiadający odpowiedników w analizowanym wskazaniu w myśl Ustawy o refundacji [30]) byłaby związana z takimi samymi oficjalnymi cenami i skutkami finansowymi dla płatnika publicznego, jak refundacja wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „1149.0, Olaparyb” – w obydwu przypadkach limit finansowania wnioskowanej technologii będzie na poziomie jej ceny hurtowej. Tym samym uznano, że decyzja dotycząca grupy limitowej w ramach sposobu refundacji wnioskowanej technologii nie będzie miała wpływu na wyniki niniejszej analizy i aspekt ten nie był testowany w ramach analizy wrażliwości.

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [116].

## **2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE**

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie [40].

Wnioskowana technologia, będąca inhibitorem PARP, nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Leczenie pacjentów z analizowanej populacji oparte jest na stosowaniu abirateronu (z prednizonem lub prednizolonem) lub enzalutamidu.

Modelowanie przeprowadzono na podstawie danych z badania PROpel [96] przy ocenie wyników zdrowotnych olaparybu z abirateronem oraz samego abirateronu. W celu oszacowania wyników zdrowotnych w grupie enzalutamidu uwzględniono wyniki meta-analizy sieciowej porównującej enzalutamid z abirateronem [41].

W obliczeniach uwzględniono dawkowanie olaparybu oraz kryteria kontynuacji leczenia zgodne z zalecanym schematem dawkowania wnioskowanej technologii w leczeniu raka gruczołu krokowego [57] oraz zapisami proponowanego programu lekowego [40].

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych, zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41], uwzględniono stosowanie olaparybu w zalecanej dawce 600 mg na dobę (4 tabletki po 150 mg na dzień) wśród chorych, u których lek nie powoduje zdarzeń niepożądanych oraz niższą dawkę (do poziomu najniższej 400 mg/d, tj. 4 tabletek po 100 mg) wśród chorych ze zdarzeniami niepożądanymi. [REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono stosowanie olaparybu do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby, zakończenia horyzontu czasowego analizy lub zgonu [57]. W analizie, oceny długości stosowania porównywanych leków dokonano przy uwzględnieniu czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) w badaniu PROpel (por. rozdział 3.5.3.).

Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza® zakłada redukcję dawki leku lub tymczasowe zaprzestanie jego stosowania w przypadku wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych [57]. Redukcje dawki i przerwy w przyjmowaniu leku wynikające ze zdarzeń niepożądanych lub innych przyczyn były obserwowane w badaniach klinicznych [41]. Jednakże mając na uwadze taką samą wycenę tabletek 150 mg i 100 mg (tabletki 100 mg stosowane są w przypadku konieczności redukcji dawki dobowej leku) w niniejszym opracowaniu nie uwzględniono redukcji dawki olaparybu wynikającej z wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Ze względu na brak odpowiednich danych w opracowaniu nie uwzględniono również przerw w przyjmowaniu leku (tj. liczby pominiętych tabletek olaparybu). Na tej

podstawie należy uwzględnić w opracowaniu zalecane dawkowanie traktować jako konserwatywne podejście, zawyżając nieznacznie koszt wnioskowanej technologii o koszt pominiętych tabletek.

W opracowaniu uwzględniono następujące wzajemnie wykluczające się schematy terapeutyczne:

- olaparyb (4 tabl./d) + abirateron (1000 mg/d) + prednizolon lub prednizon (2x5mg/d);
- abirateron (1000 mg/d) + prednizolon lub prednizon (2x5mg/d);
- enzalutamid (160 mg/d).

Długość stosowania wszystkich porównywanych technologii określono na podstawie wyników analizy czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) z badania PROpel. W przypadku enzalutamidu, TTD określone dla abirateronu skorygowano o względny hazard (HR) dla porównania enzalutamidu z abirateronem (ze względu na brak danych uwzględniono HR skalkulowany dla PFS).

Mając na uwadze zakres wskazań objętych refundacją dla prednizonu i prednizolonu, w praktyce klinicznej w Polsce przede wszystkim prednizolon będzie stosowany we wnioskowanym wskazaniu jako substancja czynna wydawana bezpłatnie pacjentom z nowotworami złośliwymi [37]

Dodatkowe informacje na temat długości stosowania porównywanych interwencji przedstawiono w rozdziale 3.5.3. niniejszego opracowania.

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analizie problemu decyzyjnego [40].

### 2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Lynparza® pod postacią tabletek powlekanych obejmują:

- leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny (wskazanie numer 1 – nieobjęte wnioskiem, obecnie objęte refundacją [37]);
- leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na

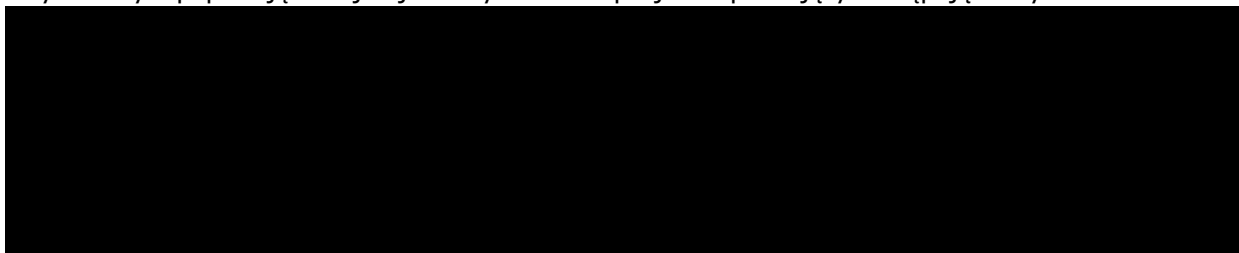
związkach platyny (wskazanie numer 2 – nieobjęte wnioskiem, aktualnie refundowane w zakresie chorych z mutacją BRCA [37] oraz objęte odrębnym wnioskiem o refundację – zlecenie AOTMiT nr 43/2023);

- leczenie podtrzymujące (w skojarzeniu z bewacyzumabem) dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji *BRCA1/2* i (lub) niestabilności genomu (wskazanie numer 3 – nieobjęte wnioskiem, aktualnie refundowane [37]);
- monoterapię lub leczenie skojarzone z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową oraz monoterapią w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiany rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii (wskazanie numer 4 – nieobjęte wnioskiem, aktualnie refundowane [37]);
- monoterapię w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii (wskazanie numer 5 – nieobjęte wnioskiem, aktualnie refundowane [37]);
- monoterapię w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby (wskazanie numer 6 – nieobjęte wnioskiem, aktualnie refundowane [37]);
- terapię skojarzoną z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie (wskazanie numer 7 – wnioskowane wskazanie) [57].

Niniejsza analiza dotyczy pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie (wskazanie 7. z listy powyżej).



Tym samym populację niniejszej analizy stanowili pacjenci spełniający następujące kryteria:



W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami modeli ekonomicznych Wnioskodawcy.

Uwzględniono dane dotyczące uczestników badania rejestracyjnego o akronimie PROpel [96]. Brakujące dane z badania uzupełniono w oparciu o informacje udostępnione w [104].

Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badania można uznać, że dane z tego badania odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii również w Polsce.

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

**Tabela 1. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji wpływające na wyniki modelu analizy ekonomicznej.**

	Wartość (PROpel, [104])
Wejściowy wiek, lata	
Średnia masa ciała, kg	
Średnia powierzchnia ciała, m <sup>2</sup>	
Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR), ml/(min×1,72 m <sup>2</sup> )	

Na uwagę zasługuje fakt, iż niniejsza analiza została przeprowadzona z uwzględnieniem metody partycjonowanego przeżycia. Tego typu modele nie uwzględniają bezpośredniego wpływu charakterystyk wejściowych pacjentów na wyniki zdrowotne; opierają się na ekstrapolacji danych dotyczących wszystkich uczestników badania klinicznego. Tym samym ww. charakterystyki chorych mają jedynie wpływ na wysokość kosztu niektórych leków oraz zależne od wieku ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski wykorzystane do sprawdzenia poprawności prognoz OS.

## 2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że porównywane opcje leczenia różnią się skutecznością kliniczną.

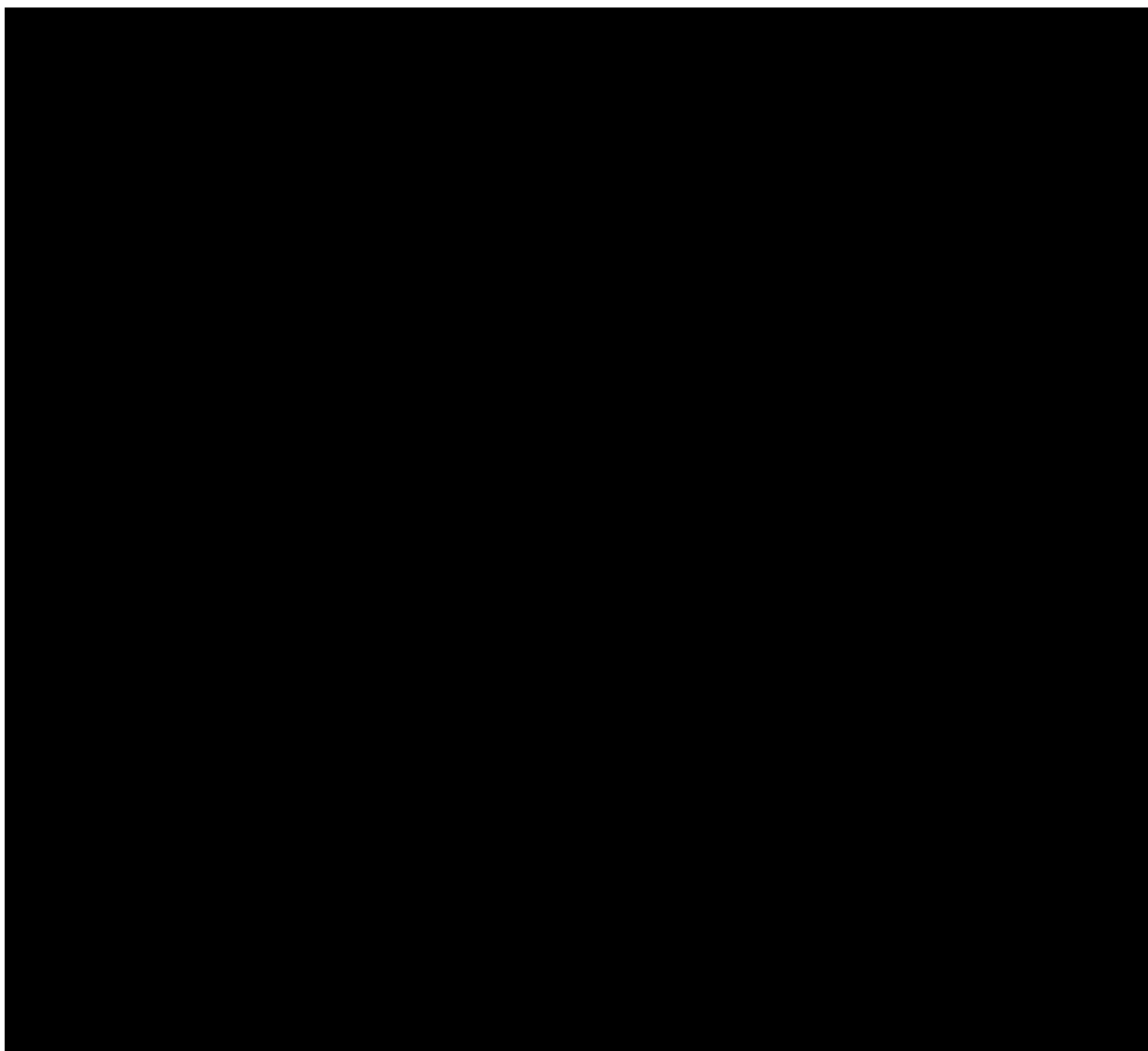
Na podstawie wyników badania PROpel (NCT03732820) [96] ustalono, że stosowanie olaparybu z abirateronem w miejsce abirateronu wiąże się z istotnie:

- dłuższym czasem wolnym od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (PFS), w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku (zarówno w ocenie badacza jak i ocenie centralnej, przeprowadzonej przez zamaskowanych, niezależnych ekspertów) jak i w momencie analizy przeprowadzonej w marcu 2022 roku (redukcja ryzyka progresji lub zgonu o 33%; wydłużenie mediany rPFS o 8,6 miesiąca) i finalnie w październiku 2022 roku (redukcja ryzyka progresji lub zgonu o 32%);
- dłuższym czasem do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku jak również w analizie w marcu 2022 roku (redukcja ryzyka pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej o 34%);
- niższym ryzykiem drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2) w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku jak również do marca 2022 roku (redukcja ryzyka drugiej progresji choroby lub zgonu o 29%);
- większą szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie;
- większym prawdopodobieństwem uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie;
- większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie na podstawie poziomu PSA;
- wydłużeniem mediany czasu do progresji choroby określonej na podstawie wzrostu poziomu PSA.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym źródła danych klinicznych o niższej wiarygodności potwierdziły skuteczność i zadowalający profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41].

W opracowaniu uwzględniono źródła danych cechujące się najwyższą wiarygodnością – wyniki randomizowanego, prospektywnego badania PROpel. Wykorzystano model analizy ekonomicznej Wnioskodawcy opracowany na podstawie indywidualnych danych pacjentów włączonych do ww. badania.



Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

W dużym, międzynarodowym, prospektywnym, badaniu z praktyki klinicznej dotyczącym leczenia pierwszego rzutu mCRPC nie stwierdzono istotnej lub znaczącej różnicy w czasie do progresji dla abirateronu w porównaniu z enzalutamidem (HR = 1,04, 95% CI: 0,85-1,27) [101].

[Redacted text block]

W analizie uwzględniono również możliwość występowania zdarzeń niepożądanych.

[Redacted text block]

Szczegóły na temat wartości parametrów dotyczących skuteczności porównywanych interwencji przedstawiono w rozdziale 3.5. niniejszego opracowania.

---

### **3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ**

#### **3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA**

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich. Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków).

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

### **3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA**

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogące mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów nie zostały dokładnie zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie raka gruczołu krokowego w Polsce w zależności od stanów klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie). Co więcej, zaawansowany wiek większości pacjentów z analizowanej populacji świadczy, iż kategorie kosztu pośredniego dotyczące płatnej pracy mogą nie mieć istotnego wpływu na wyniki analizy.

Z uwagi na bardzo zbliżone wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej w analizie podstawowej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające koszty z perspektywy płatnika publicznego. Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Zidentyfikowane kategorie kosztu różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy nie wpływały istotnie na wyniki analizy, o czym świadczą wyniki analizy wrażliwości (scenariusz „DSA 114” analizy wrażliwości).

### **3.3. HORYZONT CZASOWY**

Wnioskowana technologia jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby lub zgonu (szczegóły w rozdziale 2.2. i Analizie problemu decyzyjnego [40]).

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej porównywanych opcji leczenia. Tym samym, horyzont adekwatny do porównania olaparybu z komparatorami obejmuje okres manifestacji efektów klinicznych wnioskowanej technologii – zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [1].

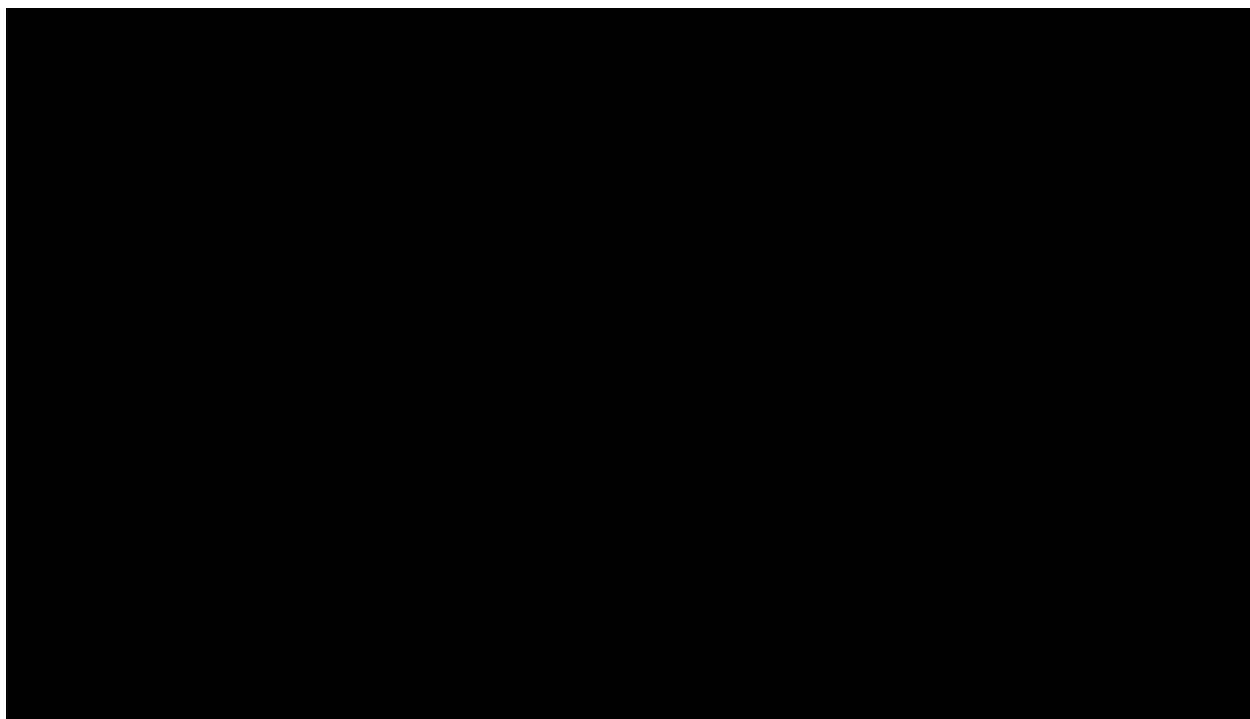
Dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii przekłada się na długoterminowe efekty kliniczne pod postacią wydłużenia przeżycia wolnego od progresji, co z wysokim prawdopodobieństwem przekłada się na wydłużenie przeżycia całkowitego (por. rozdział 2.4.).

---

Horyzont czasowy analizy ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (40 lat). Uwzględniono horyzont czasowy w ramach którego zdecydowana większość pacjentów z analizowanej populacji umrze.

Do badania klinicznego PROpel włączono pacjentów w wieku od 43 do 91 lat. Wyniki tego badania dotyczące wszystkich grup wieku ekstrapolowano na horyzont czasowy niniejszej analizy. Oznacza to, że przyjęty 40-letni horyzont czasowy zapewnia, że każdy z uczestników badania PROpel będzie miał długość obserwacji nie krótszą od oczekiwanej długości życia mężczyzny z populacji generalnej Polski będącego w wieku uczestnika badania PROpel (oczekiwana długość życia mężczyzny w wieku 43 lat wynosi w Polsce, w 2022 roku 32,52 roku [46]).

Brak przekroczenia przeżycia osób z populacji generalnej Polski w obrębie modelowania przedstawiono poniżej.



W ramach analizy wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy wynoszący od 20 do 50 lat. Uznano, że uwzględnienie krótszego horyzontu czasowego niż horyzont dożywności będzie związane z pominięciem znacznej części dodatkowego efektu klinicznego olaparybu (tj. uwzględnienia pełnego kosztu tego leku, ale pominięcia przedłużenia przeżycia całkowitego wynikającego z jego stosowania, o czym świadczą dostępne dowody kliniczne – por. rozdział 2.4.).

---

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

### **3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ**

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje wydłużenie okresu bez progresji choroby i przeżycia całkowitego (por. rozdział 2.4.). Przedstawione efekty dotyczą zarówno zmiany jakości życia chorych, jak i wydłużenia życia chorych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

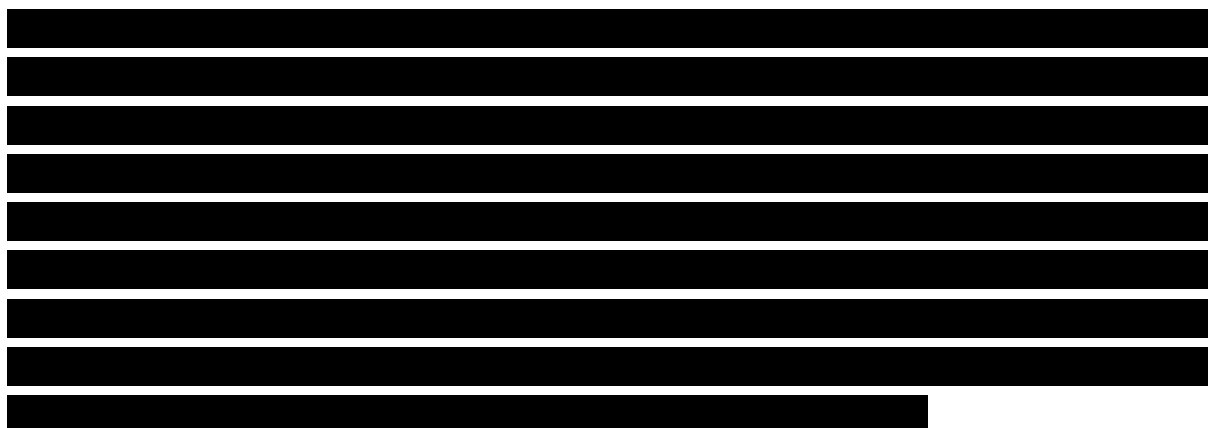
Próg opłacalności ustalono na poziomie 190 380 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2019 – 2021) [30], [36].

Nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych (średnich) współczynników kosztów-użyteczności, (nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]), ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne PROpel, wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem. Na podstawie ww. aspektów uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30].

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 1 rozporządzenia [3]);
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami;
- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]) oraz
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].



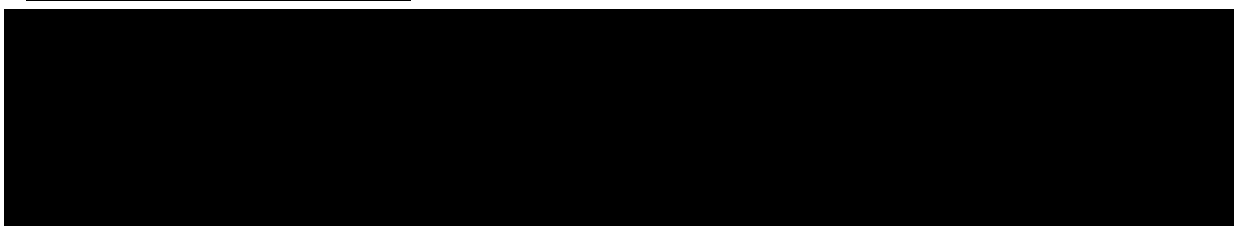


W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach części zasadniczej raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości oraz diagramy tornado – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „SA\_CUA”, „SA\_CUA\_plot”, i „PSA” modelu analizy ekonomicznej oraz w Aneksie).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1 000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartyłowy, ang. *Interquartile Range*; IQR);
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna względem komparatora.

Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji.



### 3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Przeprowadzono modelowanie kosztów, użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie 40 lat.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

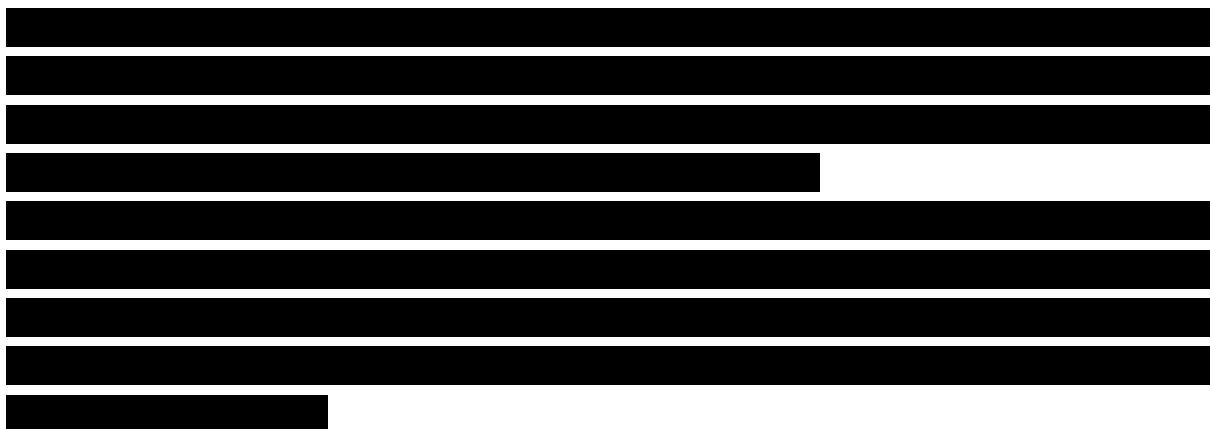
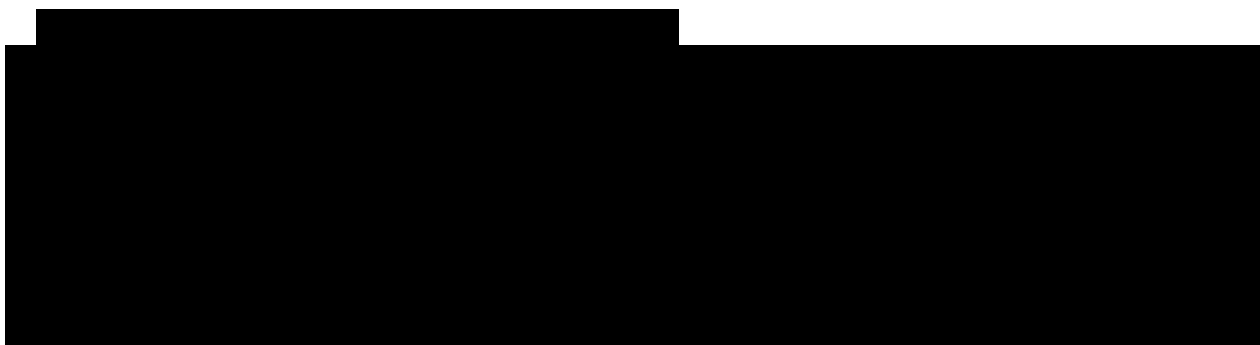
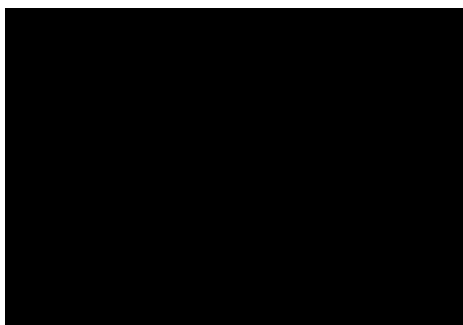
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wejściową charakterystykę chorych omówiono w rozdziale 2.3. niniejszego opracowania.

W analizie uwzględniono dane z badania PROpel zbierane do 12 października 2022 roku (DCO3; dojrzałość danych OS na poziomie 44,1% w grupie badanej oraz 51,6% w grupie kontrolnej).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



### 3.5.1. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

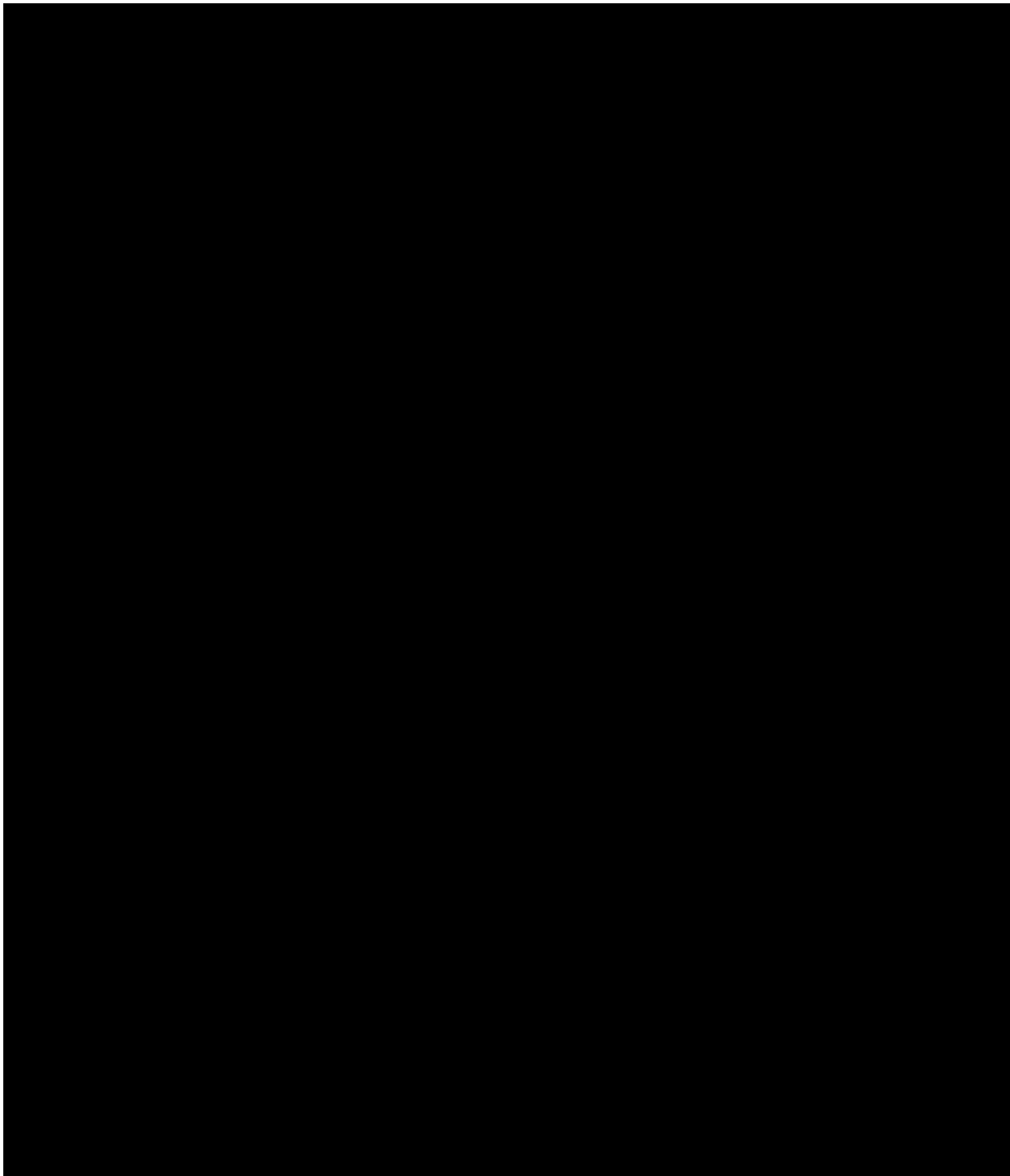
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

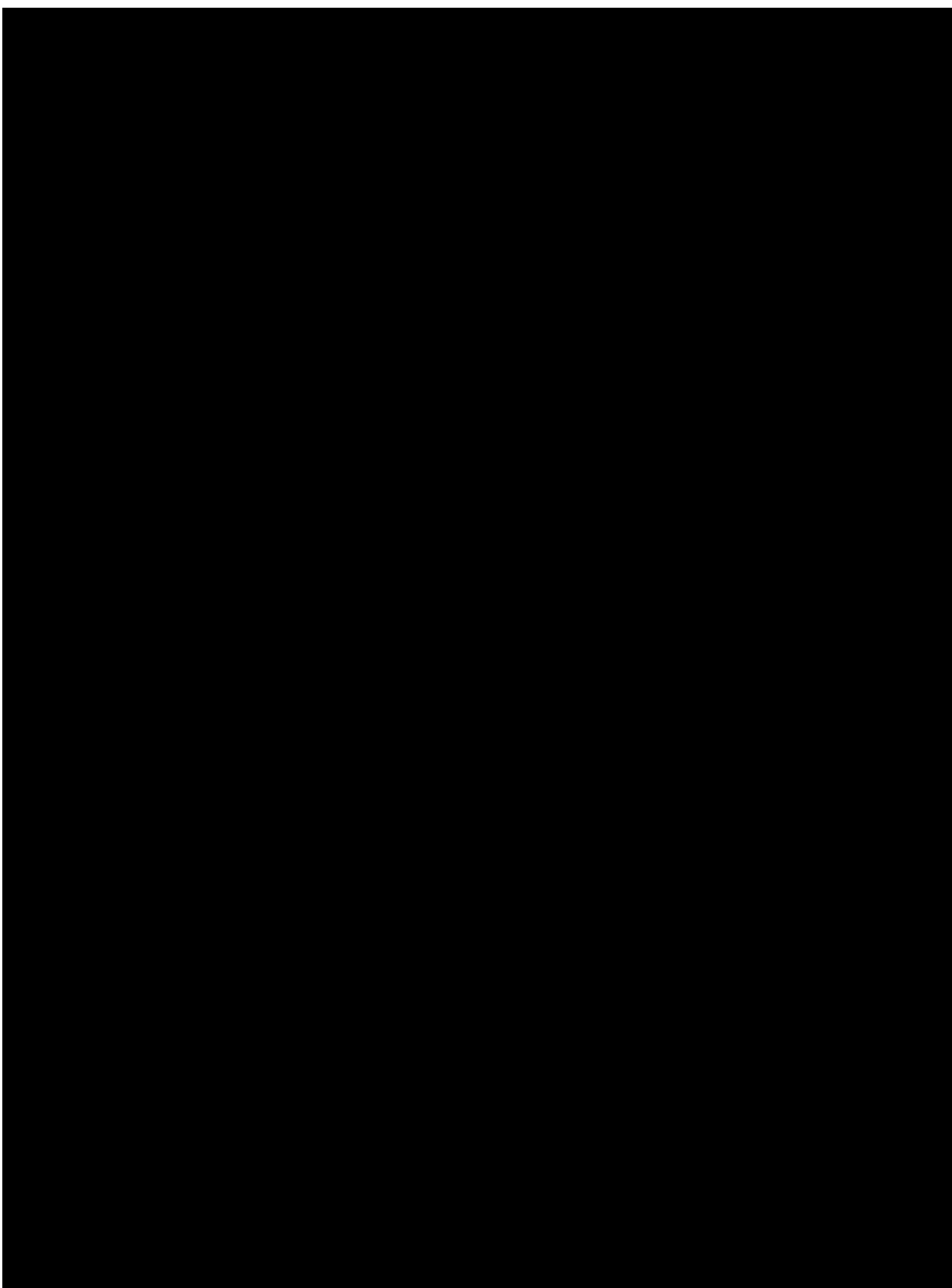
[Redacted text block]



Na podstawie ww. informacji do danych OS badania PROpel dopasowano modele parametryczne osobno dla porównywanych grup.

Poprawność dopasowania do danych oraz ocena wiarygodności prognoz została przedstawiona poniżej.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



Wszystkie pozostałe rozkłady oraz model wspólny dla obydwu grup badania testowano w analizie wrażliwości.

Jako ryzyko bazowe zgonu uwzględniono dane dotyczące zaleźnego od wieku i płci ryzyka zgonu osoby z populacji generalnej Polski w 2022 roku [46].

Wykorzystane dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 4. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski.**

wiek	Mężczyzna
18	0,000520
19	0,000610
20	0,000710
21	0,000790
22	0,000850
23	0,000910
24	0,000950
25	0,001000
26	0,001050
27	0,001110
28	0,001190
29	0,001280
30	0,001380
31	0,001490
32	0,001610
33	0,001740
34	0,001870
35	0,002000
36	0,002130
37	0,002260
38	0,002400
39	0,002540
40	0,002690
41	0,002880
42	0,003090

wiek	Mężczyzna
43	0,003350
44	0,003660
45	0,004020
46	0,004430
47	0,004880
48	0,005370
49	0,005910
50	0,006490
51	0,007130
52	0,007830
53	0,008580
54	0,009400
55	0,010290
56	0,011250
57	0,012290
58	0,013420
59	0,014670
60	0,016040
61	0,017540
62	0,019200
63	0,021000
64	0,022940
65	0,024980
66	0,027080
67	0,029230
68	0,031400
69	0,033620
70	0,035920
71	0,038360
72	0,041020
73	0,043930
74	0,047150
75	0,050760
76	0,054800
77	0,059290
78	0,064360
79	0,070100
80	0,076610
81	0,083990
82	0,092430
83	0,101990
84	0,112590
85	0,124150
86	0,136510
87	0,149450
88	0,162730

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.

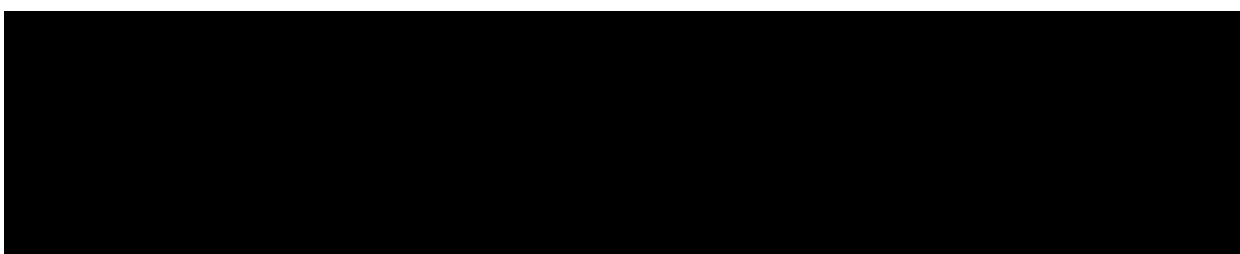


wiek	Mężczyzna
89	0,176340
90	0,190260
91	0,204520
92	0,219140
93	0,234160
94	0,249530
95	0,265150
96	0,280960
97	0,296860
98	0,312750
99	0,328560
100	0,344190

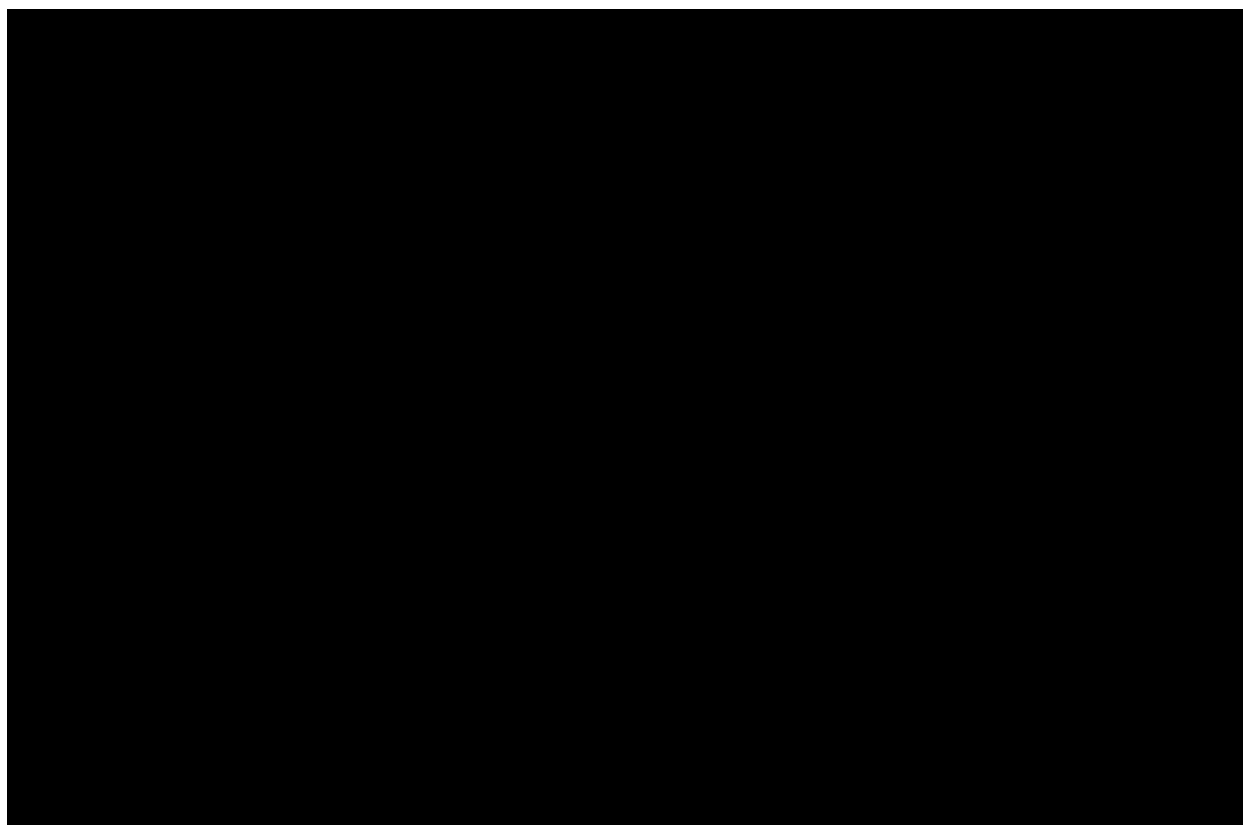
Ww. dane wykorzystano przy ocenie prawdopodobieństw przejść między stanami – modelowanie zaprojektowano tak żeby ryzyko zgonu skalkulowane na podstawie OS nie było niższe od ryzyka zgonu osób z populacji generalnej będących w średnim wieku uczestników badania PROpel (■ lat dla pierwszego cyklu).

### 3.5.2. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI CHOROBY

Uwzględniono pierwszorzędowy punkt końcowy badania PROpel – przeżycie wolne od progresji choroby (lub zgonu, jeżeli wystąpił przed progresją) w opinii badacza (PFS). Uwzględnione dane zgodne były z PFS w ocenie niezależnej komisji [41] oraz w lepszym stopniu odzwierciedlają praktykę kliniczną pod względem momentu rozpoznania progresji i związanej z nią zmiany postępowania terapeutycznego. Co więcej, PFS w opinii badacza jest punktem końcowym większości badań klinicznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego i uwzględnionych w meta-analizie sieciowej [41] (pozwala na bardziej wiarygodną implementację wyników meta-analizy sieciowej do modelu, np. przy porównaniu z enzalutamidem).

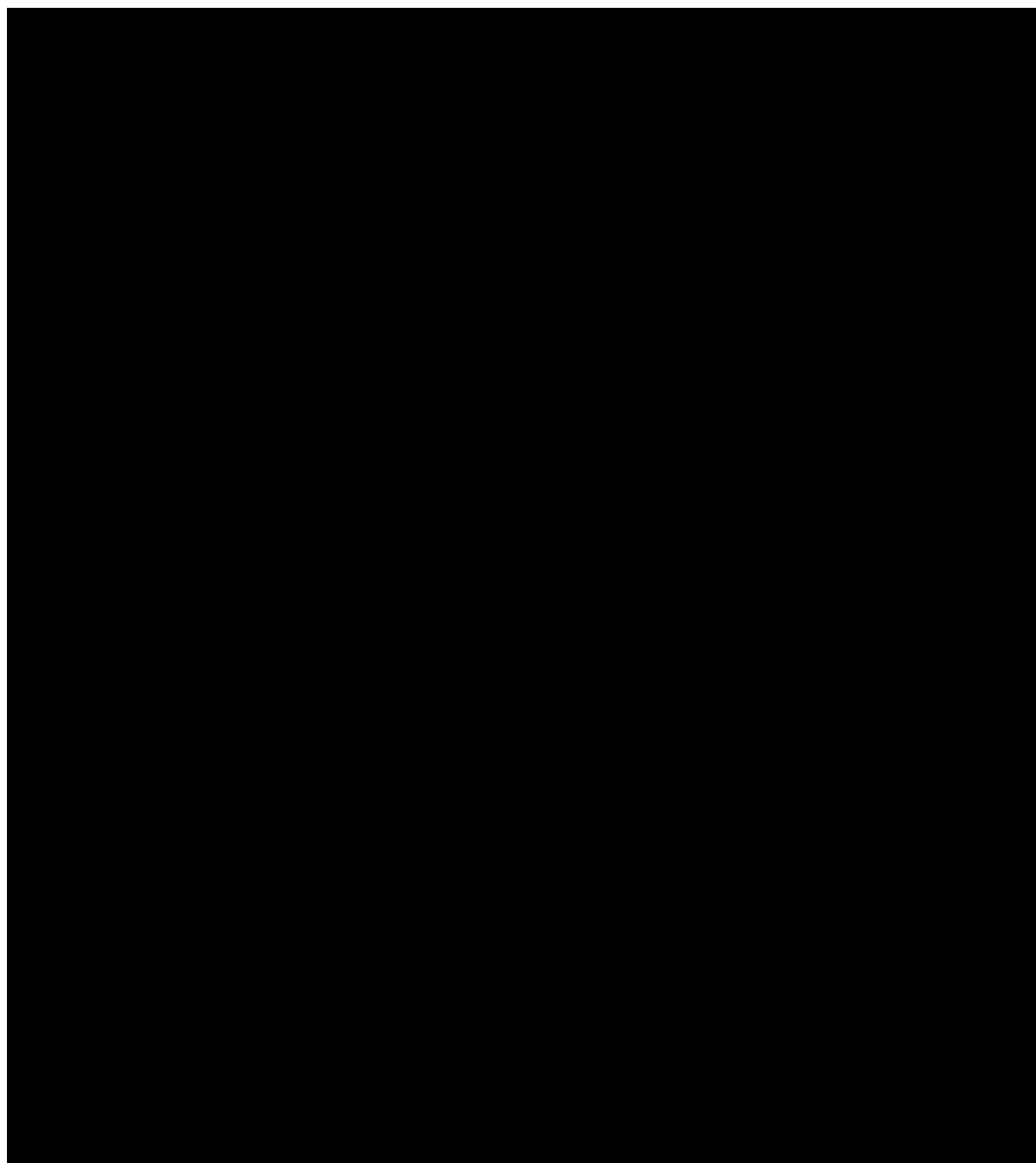


Krzywe Kaplana-Meiera PFS zostały przedstawione poniżej.



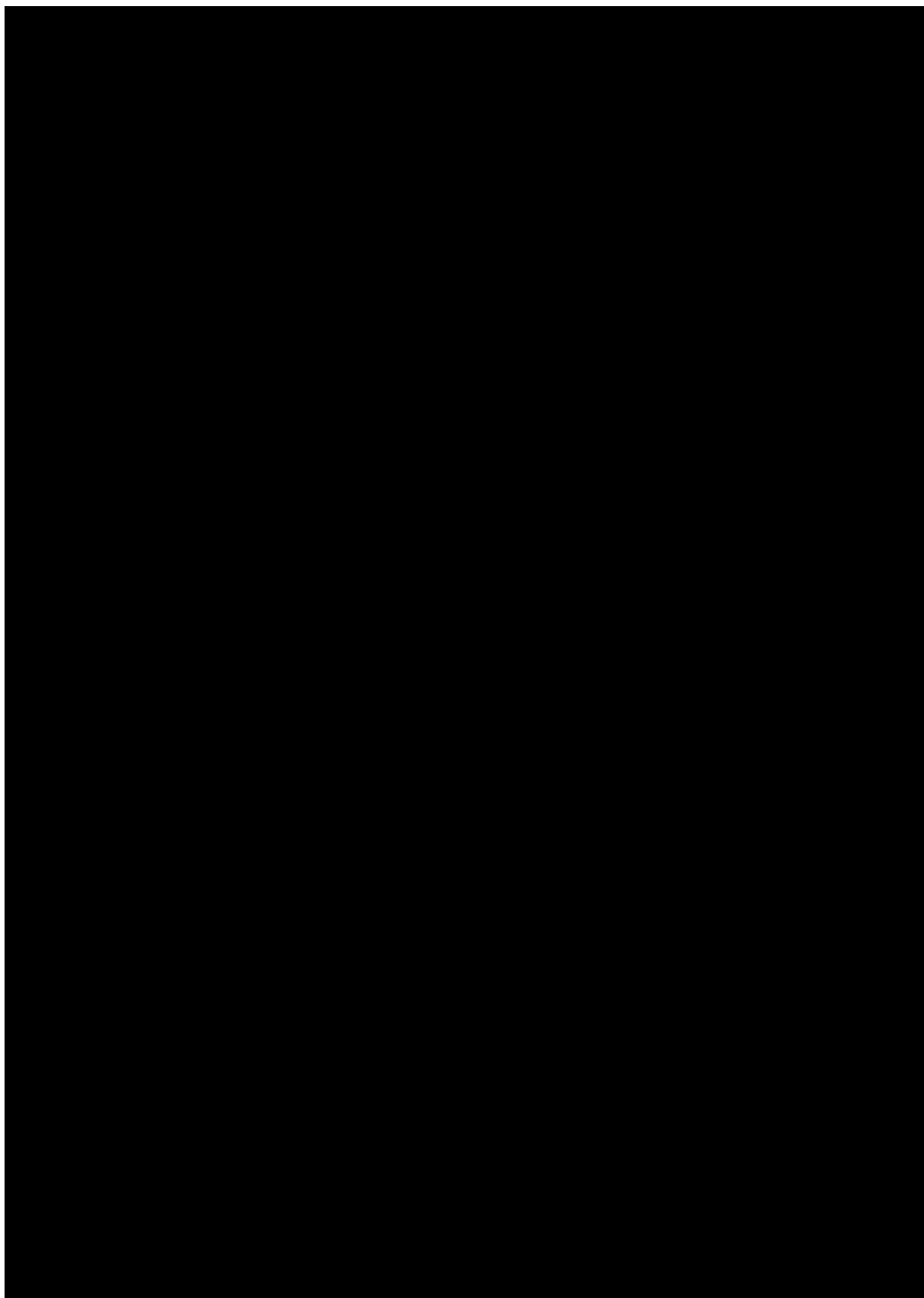
Ocena spełnienia kryterium proporcjonalności hazardów PFS (rysunek poniżej) wskazała na brak zasadności przyjęcia takiego samego względnego hazardu po zastosowaniu olaparybu w całym horyzoncie obserwacji badania.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



Na podstawie ww. informacji do danych PFS badania PROpel dopasowano modele parametryczne osobno dla porównywanych grup.

Poprawność dopasowania do danych oraz ocena wiarygodności prognoz została przedstawiona poniżej.



Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wszystkie pozostałe rozkłady oraz model wspólny dla obydwu grup badania testowano w analizie wrażliwości.



---

[Redacted text]

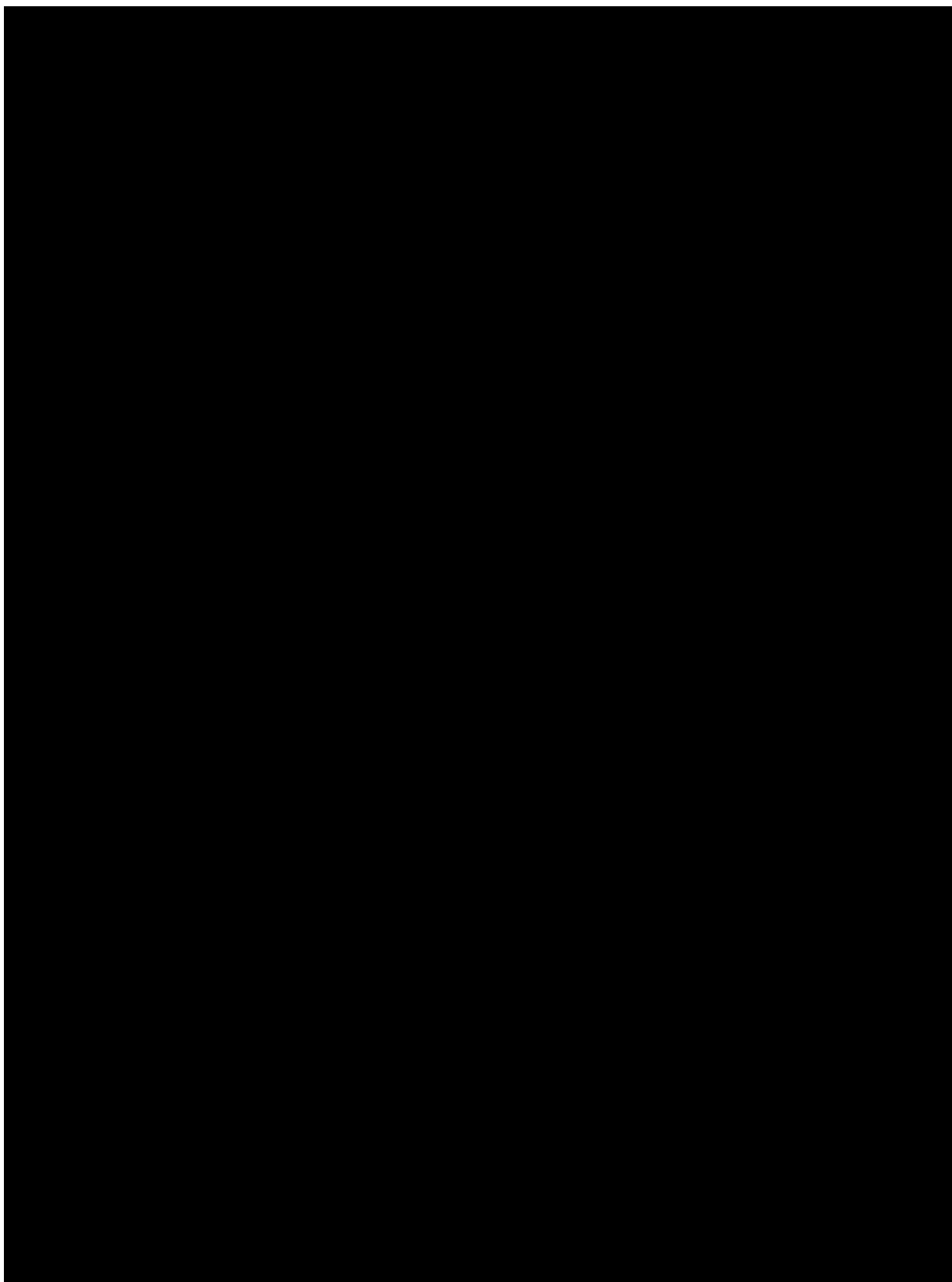
### 3.5.3. DŁUGOŚĆ STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

Mając na uwadze przerwy w stosowaniu poszczególnych substancji czynnych w modelu przeprowadzono odrębną estymację czasu do dyskontynuacji leczenia dla olaparybu i abirateronu.

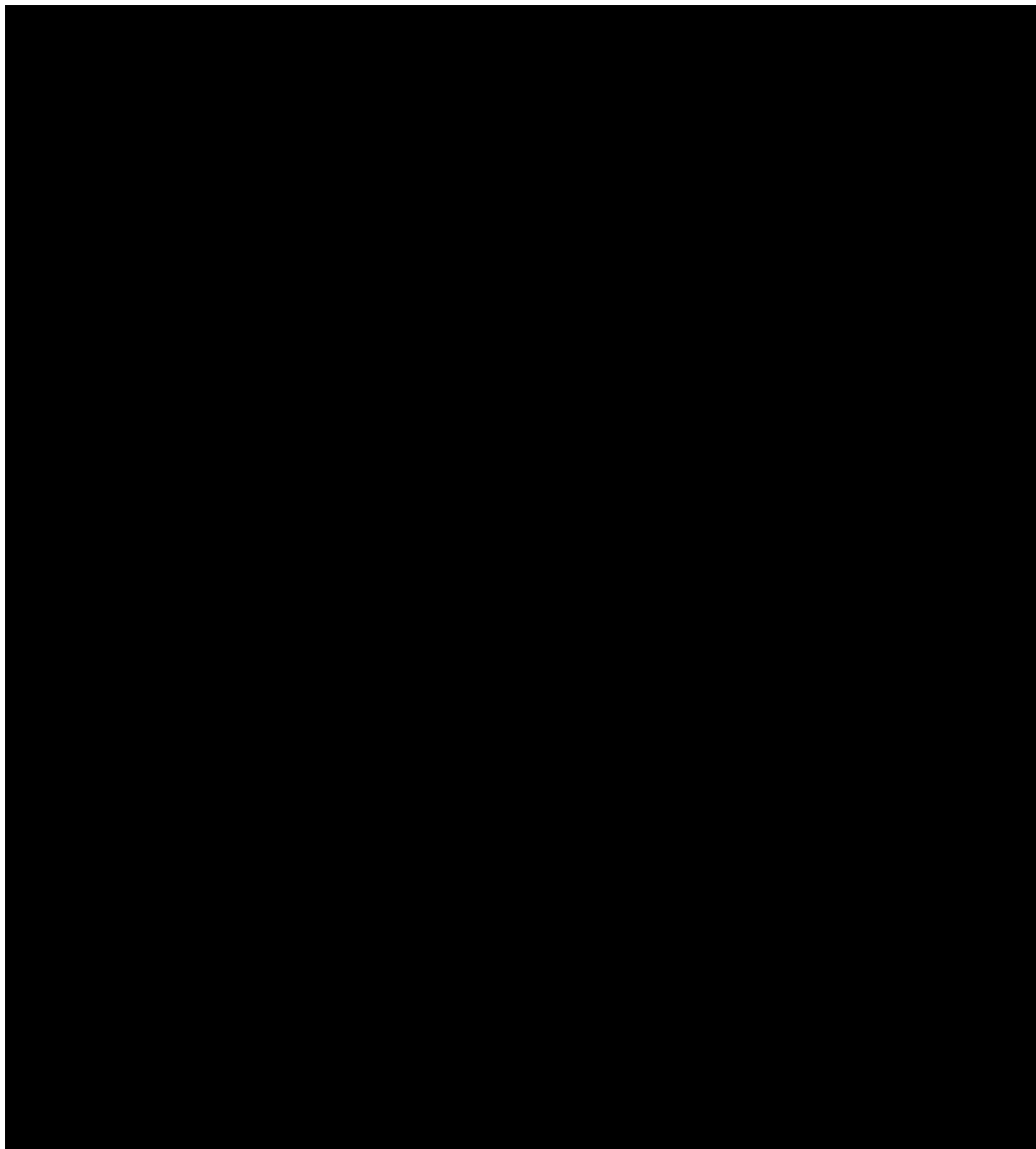
[Redacted text]

Krzywe Kaplana-Meiera TTD zostały przedstawione poniżej.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



Wykazano brak spełnienia kryterium proporcjonalności hazardów TTD abirateronu (rysunek poniżej).

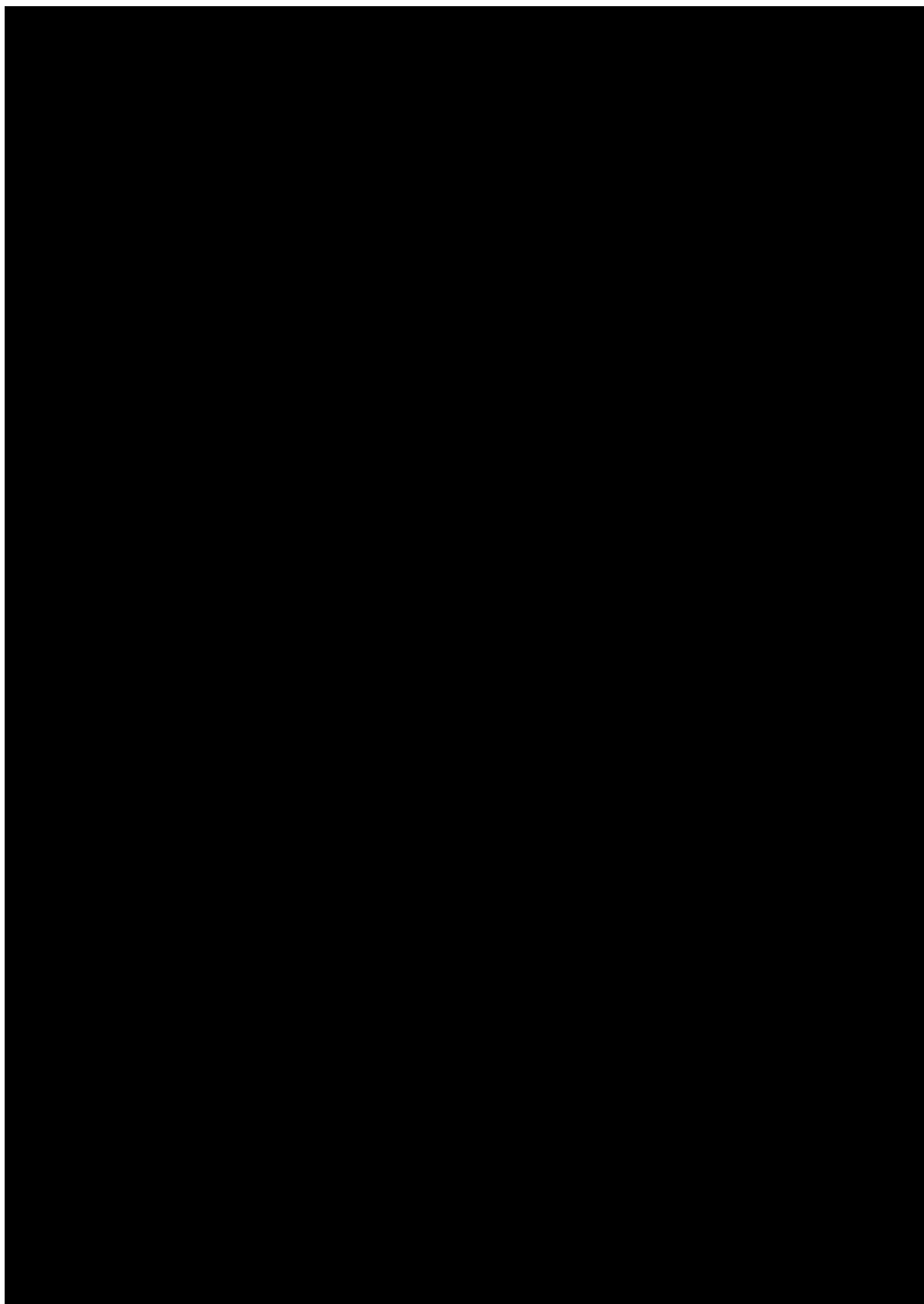


[Redacted text block]

[Redacted text block]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.

---



---

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



Z braku innych danych [REDACTED]

#### **3.5.4. KOLEJNE LINIE LECZENIA**

W analizie uwzględniono kolejne linie leczenia. Odsetek pacjentów ze zdiagnozowaną progresją rozpoczynających leczenie kolejnych linii określono na podstawie danych z badania PROpel [REDACTED]

Udział poszczególnych interwencji określono na podstawie badania PROpel z pominięciem interwencji o niskim wykorzystaniu w badaniu oraz niedostępnych w Polsce (sipuleucel-T, rukaparyb, mitoksantron). W analizie przyjęto brak możliwości stosowania olaparybu po niepowodzeniu olaparybu z abirateronem (0,9% pacjentów w badaniu PROpel stosowało olaparyb w kolejnej linii w grupie badanej).

W grupie enzalutamidu uwzględniono te same interwencje kolejnej linii jak w przypadku abirateronu ze zmianą wyłącznie dotyczącą stosowania abirateronu i enzalutamidu w kolejnych liniach (w grupie enzalutamidu zamieniono odsetki wykorzystania tych schematów).

Przyjęto średni okres stosowania leczenia kolejnych linii określony na podstawie zalecanego dawkowania schematów oraz informacji przedstawionych w [103].

Wykorzystane dane przedstawiono poniżej.

[REDACTED TABLE]

**Tabela 9. Dawkowanie kolejnych linii leczenia [103].**

	Dawkowanie
<b>Monoterapia olaparybem</b>	4 tabl./d
<b>Abirateron*</b>	1000 mg/d
<b>Docetaksel*</b>	75 mg/m <sup>2</sup> pow. ciała co 3 tygodnie
<b>Enzalutamid</b>	160 mg/d
<b>Kabazitaksel*</b>	25 mg/m <sup>2</sup> pow. ciała co 3 tygodnie
<b>Karboplatyna</b>	400 mg/m <sup>2</sup> pow. ciała co 4 tygodnie
<b>Karboplatyna + kabazitaksel*</b>	4 x (GFR+25) mg co 3 tygodnie + 25 mg/m <sup>2</sup> pow. ciała co 3 tygodnie
<b>Rad-223</b>	55 kBq/kg masy ciała co 4 tygodnie

\* z prednizolonem 10 mg/d

### 3.5.5. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Całkowity koszt terapii zdarzeń niepożądanych został obliczony jako iloczyn jednostkowego kosztu każdego zdarzenia i ryzyka jego wystąpienia. Skumulowaną utratę QALY z przyczyn zdarzeń niepożądanych obliczono na podstawie czasu trwania każdego zdarzenia i redukcji użyteczności zaprezentowanej w kolejnym rozdziale.

Ryzyko zdarzeń niepożądanych przedstawiono poniżej.

**Tabela 10. Ryzyko zdarzeń niepożądanych.**

	Olaparyb + abirateron (PROpel)	Abirateron (PROpel)	Enzalutamid (PREVEIL)

W modelu założono, że wpływ zdarzeń niepożądanych na koszty i QALY będzie obserwowany w pierwszym roku analizy i był modelowany jako zdarzenia jednorazowe, które mają miejsce na początku horyzontu czasowego. Jest to uzasadnione tym, że większość zdarzeń niepożądanych wystąpiłaby wkrótce po rozpoczęciu leczenia, a więc w ciągu pierwszych 12. miesięcy terapii.

### 3.5.6. ZDARZENIA KOSTNE

W opracowaniu uwzględniono również zdarzenia szkieletowe związane często z progresją choroby. Prawdopodobieństwo ich wystąpienia określono na podstawie danych z badania PROpel i wyniosło [redacted] przy progresji choroby. Wartość tą przypisano wszystkim grupom pacjentów.

Odsetek poszczególnych zdarzeń określono na podstawie analizy danych przeprowadzonej na potrzeby stosowania olaparybu po niepowodzeniu abirateronu lub enzalutamidu [103] (tabela poniżej).

Tabela 11. Odsetek poszczególnych zdarzeń szkieletowych uwzględnionych w modelu.

	Udział
Ucisk rdzenia kręgowego	[redacted]
Napromieniowanie kości	[redacted]
Operacja kości	[redacted]
Patologiczne złamania kości	[redacted]

### 3.5.7. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących wag użyteczności pacjentów mCRPC w stanach klinicznych modelowanych w niniejszej analizie (por. rozdział 12.1.). Poza zestawami wag użyteczności stanów klinicznych modelu oryginalnego (m.in. dane z badania PROpel) zidentyfikowano kilka badań, które dostarczałyby wag użyteczności pacjentów z mCRPC [69], [73], [74], [76], [77], [79], [84], [85], [87], [88], [89], [94], [95].

Niemniej jednak, wyłącznie dane EQ-5D-5L z badania PROpel w pełni odpowiadały pacjentom z analizowanej populacji i na tej podstawie zostały uwzględnione w analizie podstawowej.

Wykorzystano indeksy EQ-5D-5L z badania PROpel skalkulowane z uwzględnieniem norm angielskich [102]. Nie dysponowano dostępem do surowych danych z badania PROpel i tym samym nie było możliwości uwzględnienia polskich norm EQ-5D-5L.

W badaniu PROpel dane EQ-5D-5L były zbierane na początku badania, co 8 tygodni leczenia, w momencie zakończenia leczenia, w 52 tygodniu trwania badania i w ciągu 12 tygodni od potwierdzenia progresji choroby. Pomiar EQ-5D-5L przeprowadzono w badaniu PROpel u 65,1% punktów czasowych wśród chorych z grupy badanej oraz 67,7% punktów czasowych wśród chorych z grupy kontrolnej.

Wszystkie pomiary EQ-5D-5L uwzględnione zostały w modelowaniu statystycznym opartym na kilkuczynnikowym modelu regresji z efektem stałym na poziomie pacjentów w celu korekty powtarzających się pomiarów u jednego pacjenta (podstawą prawidłowego funkcjonowania modelu jest założenie o losowości występowania brakujących pomiarów u pacjenta).



Modelowanie przeprowadzono w celu potencjalnych różnic w wysokości wag użyteczności pomiędzy grupami badania PROpel (wysokość wejściowej wagi użyteczności nie była uwzględniona przy randomizacji) oraz identyfikacji aspektów najsilniej skorelowanych z wysokością wagi użyteczności. Poprawność dopasowania modelu oceniano na podstawie AIC; przede wszystkim testowano następujące aspekty potencjalnie mające wpływ na wysokość wagi użyteczności: grupa badania (olaparyb vs placebo), obecność progresji (PFS lub po progresji) i interakcję obydwu tych aspektów.

W ramach modelowania wykazano, że pomiędzy grupami badania nie występowały różnice w wysokości wag użyteczności ( $p=0,363$  dla modelu uwzględniającego tylko ten aspekt;  $p=0,303$  w modelu uwzględniającym zarówno grupę badania jak i status progresji;  $p=0,172$  w modelu uwzględniającym grupę badania, status progresji i interakcję tych aspektów).

Uznano, że najlepiej dopasowanym modelem jest model uwzględniający wyłącznie status progresji jako czynnik prognostyczny wysokości wagi użyteczności. Pozostałe modele nie były istotnie lepiej dopasowane do danych z badania PROpel.

Przeprowadzone modelowanie wskazywało, że pacjenci z progresją mieli niższą wagę użyteczności o 0,03895 ( $SE=0,0100$ ;  $p<0,001$ ). Skalkulowana na podstawie wyników modelu skorygowana o potencjalne czynniki zakłócające i pomiary wielokrotne u pacjenta średnia waga użyteczności stanu przed i po progresji wyniosła odpowiednio: XXXXXXXXXX

Informacje na temat pozostałych źródeł danych dotyczących wag użyteczności mCRPC z badań [69], [73], [74], [76], [78], [79], [84], [85], [87], [88], [89], [94], [95] przedstawiono poniżej.

**Tabela 12. Wagi użyteczności chorych na mCRPC zidentyfikowane w przeglądzie.**

Źródło	Stan przed progresją	Stan po progresji	Uwagi
<b>Badanie COU-AA-302 [76], [99]</b>	<b>0,830</b>	-	Analizowana populacja; badanie dotyczące stosowania abirateronu we wnioskowanym wskazaniu
<b>Badanie PREVAIL [78]</b>	<b>0,844</b>	-	Analizowana populacja; badanie dotyczące stosowania enzalutamidu we wnioskowanym wskazaniu
<b>[69]</b>	Średnia: 0,82 (SD: 0,21) Mediana: 0,89 (IQR: 0,75-1,00)		Średnia waga użyteczności pacjentów 75+ letnich z Hiszpanii, EQ-5D-3L; szersza populacja od ocenianej
<b>PREMISE [73]</b>	Średnia 0,71 – 0,76 wśród pacjentów przed chemioterapią i bez abirateronu Średnia 0,67 – 0,83 wśród pacjentów przed chemioterapią i po abirateronie		Badanie europejskie dotyczące enzalutamidu w mCRPC, EQ-5D-5L

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



Źródło	Stan przed progresją	Stan po progresji	Uwagi
[74]	Przed chemioterapią: <b>0,743</b>	Po chemioterapii: <b>0,476</b>	Dyskretne eksperymenty wyboru, pacjenci z USA,
[79]	-	0,70 (SD=0,22-0,26)	Randomizowane badanie, mCRPC po chemioterapii na początku leczenia kabizatakselom, abirateronem lub enzalutamidem, EQ-5D
<b>PRO-CAPRI [84]</b>	Średnia waga 0,82		Bdanie CRPC w Holandii, szersza populacja od ocenianej, EQ-5D
[85]	Średnia waga mCRPC 0,84 (SD: 0,17, N=38)		Badanie przekrojowe z Japonii, szersza populacja niż oceniano, EQ-5D
[87]	Średnia waga: 0,80 – 0,84 u wszystkich		Pacjenci z mCRPC stosujący abirateron lub enzalutamid (przed lub po chemioterapii mCRPC) we Francji, Niemczech, UK; EQ-5D
	Średnia waga przed chemioterapią: 0,87 – 0,79 (średnio około <b>0,83</b> )	-	
[88]	Na początku: 0,81-0,83	-	Badanie randomizacyjne; mCRPC leczone enzalutamidem, EQ-5D
[89]	Przed chemioterapią: 0,625 – 0,830 (asymptotyczni) W trakcie lub po chemioterapii: 0,692-0,700		Pacjenci z mCRPC z UK, EQ-5D, badanie przekrojowe
[94]	Bez chemioterapii: 0,70 W trakcie chemioterapii: 0,66 Po chemioterapii: 0,60		Badanie przekrojowe chorych na mCRPC, UE, EQ-5D, szersza populacja
[95]	0,688		Populacja mCRPC po chemioterapii stosująca enzalutamid

Zidentyfikowane źródła informacji potwierdziły zasadność wag użyteczności z badania PROpel. Poza źródłami danych dotyczącymi pacjentów z mCRPC po chemioterapii (np. [94], [95]) zidentyfikowane wagi użyteczności były zgodne z tymi określonymi na podstawie badania PROpel.

#### Wpływ starzenia się kohorty na wagę użyteczności

Okres obserwacji badania PROpel był zbyt krótki do oceny wpływu wieku na wagi użyteczności. Co więcej, stosunkowo krótkie oczekiwane dalsze życie pacjentów z analizowanej populacji (kilka lat) świadczy, że efekt starzenia populacji nie będzie miał istotnego wpływu na wagi użyteczności. Tym samym została pominięta w analizie.

#### Wpływ zdarzeń niepożądanych na wagę użyteczności

Pomimo tego, że analiza danych z badania PROpel wykazała brak istotnego obniżenia wagi użyteczności po zastosowaniu olaparybu w miejsce placebo, w analizie ekonomicznej uwzględniono wpływ zdarzeń

niepożądanych na wagę użyteczności. Uwzględniono redukcję wagi użyteczności wynikającą z wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych określoną na podstawie innych modeli dla abirateronu i enzalutamidu [76], [78] oraz przyjęto założenie o występowaniu tej redukcji przez około 2 tygodnie od zdarzenia niepożądanego.

Uwzględnione dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 13. Wpływ zdarzeń niepożądanych na wagę użyteczności.**

	Redukcja wagi użyteczności	Okres występowania, dni

#### Wpływ zdarzeń szkieletowych na wagę użyteczności

Uwzględniono również redukcję wagi użyteczności wynikającą z wystąpienia zdarzeń szkieletowych, związanych z progresją choroby. Modelowano jednorazowy wpływ tych zdarzeń w cyklu, w którym wystąpiła progresja. Zakres wpływu oceniono na podstawie założeń innych modeli ekonomicznych [103].

**Tabela 14. Wpływ zdarzeń szkieletowych na wagę użyteczności [103].**

	Redukcja wagi użyteczności	Okres występowania, dni

### **3.5.8. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA**

W modelu analizy użyteczności-kosztów uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu analizy (od 2. cyklu uwzględniono korektę wartości przyszłych).

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



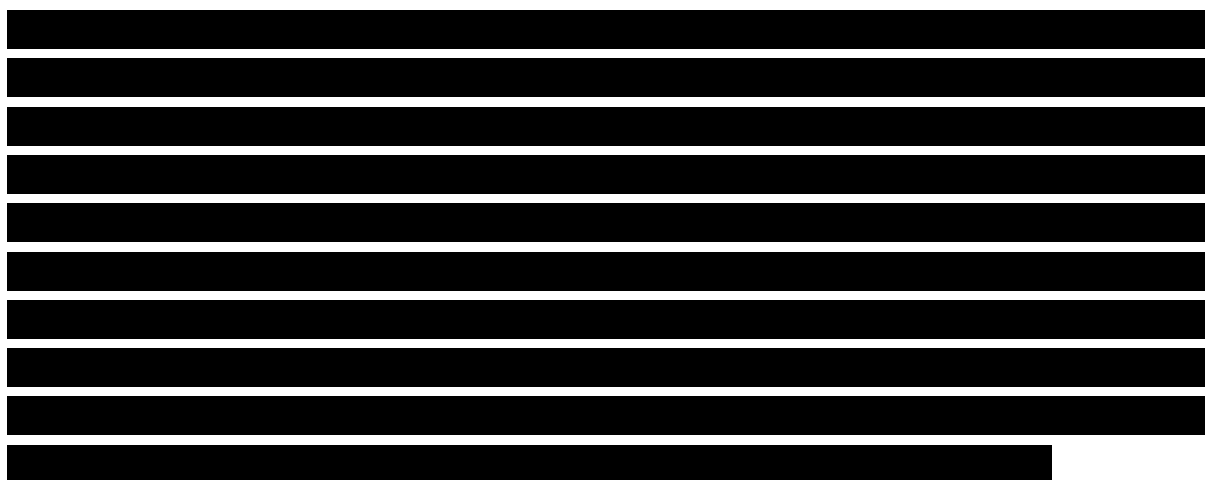
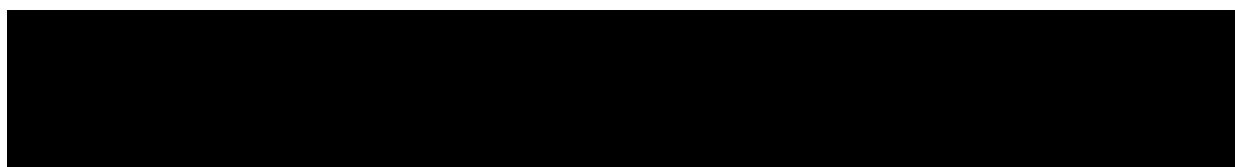
jednostek zasobów medycznych (np. liczby dawek dobowych analizowanej substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

### **3.5.9. PODSUMOWANIE MODELOWANIA**



Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

### 3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem oraz aktualnych schematów postępowania (abirateron z prednizonem lub prednizolonem; enzalutamid) wśród dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego lub z perspektywy świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztów związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie: efektów klinicznych raportowanych w badaniach klinicznych [41], przeprowadzanego modelowania oraz przeglądu dostępnej literatury dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego.

Koszt leków refundowanych w Polsce określono na poziomie: średniego kosztu w Polsce w marcu 2024 roku [86] (dane dostępne w czerwcu 2024 roku) lub średniego kosztu w 2023 roku [113], [114] (enzalutamid, rad-223) w przypadku leków szpitalnych oraz aktualnych cen wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] w przypadku leków nabywanych w aptece.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [62]-[68], [70]-[72] (styczeń 2024 – wyceny poszczególnych produktów rozliczeniowych aktualne w czerwcu 2024 roku).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30].

W opracowaniu uwzględniono algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania. Wyłącznie w przypadku kosztu opieki końca życia uwzględniono wypadkowy koszt skalkulowany na potrzeby analizy uprzednio przedkładanej AOTMiT [60], który został zaktualizowany do cen obowiązujących w 2024 roku przy uwzględnieniu wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w 2022 roku (114,4) i tego wskaźnika w 2023 roku (111,4) [75].

Ww. dane następnie posłużyły do określenia średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu, jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu dołączonego do niniejszego opracowania (arkusze: „PL\_data”, „Medical & Mortality costs” i „Therapy Options & Costing”).

### **3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU**

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w Polsce. Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zebrano w styczniu 2024 roku i zaktualizowano w czerwcu 2024 roku.

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „PL\_data” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

**Tabela 15. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.**

Grupa	Kod	Nazwa	Koszt (NFZ)	Źródło
-	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 PLN	[71]
-	5.08.07.0000021	przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichlorku radu Ra-223	600,00 PLN	[71]
-	5.08.08.0000063	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka gruczołu krokowego	2 758,08 PLN	[72]
-	5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych*	557,00 PLN	[70]
-	5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181,00 PLN	[70]
-	5.03.00.0000020	scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	388,00 PLN	[64]
-	5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	491,00 PLN	[64]
-	5.03.00.0000101	MR badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	828,00 PLN	[64]
W13	5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	133,00 PLN	[65]
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00 PLN	[65]
PPW2	5.34.00.0000012	PPW2 Świadczenie pielęgniarki lub położnej 2	30,00 PLN	[65]
-	5.53.01.0005001	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	649,00 PLN	[67]
S06	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988,00 PLN	[66]
D48	5.51.01.0004048	Zapalenie płuc	1 602,00 PLN	[66]
D16	5.51.01.0004016	Zator płucny	4 724,00 PLN	[66]
E77	5.51.01.0005077	Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż.	3 898,00 PLN	[66]
E16	5.51.01.0005016	OZW > 69 r.ż. lub z pw	3 400,00 PLN	[66]
H56D	5.51.01.0008058	Zespoły bólowe kręgosłupa > 3 dni	1 771,00 PLN	[66]
H67	5.51.01.0008067	Czynnościowe leczenie złamań kości długich, stawowych, miednicy, kręgosłupa	4 906,00 PLN	[66]
H53	5.51.01.0008053	Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów *	10 026,00 PLN	[66]
-	5.07.01.0000032	Leczenie przeciwbólowe radioizotopami zmian przerzutowych do kości - 153Sm	6 868,00 PLN	[63]

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii oraz koszty jednostkowe refundowanych leków przedstawione poniżej.

**Tabela 16. Uwzględnione koszty jednostkowe leków; w PLN.**

Lek, jednostka	Koszt (NFZ)	Koszt (pacjent)	Źródło
Abirateron, 1 mg	0,0249 PLN	0 PLN	[86]
Docetaksel, 1 mg	0,8568 PLN	0 PLN	[86]
Karboplatyna, 1 mg	0,2174 PLN	0 PLN	[86]
Enzalutamid, 1 mg	1,9240 PLN*	0 PLN	[113], [114]
Kabazitaksel, 1 mg	55,7816 PLN	0 PLN	[86]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



Lek, jednostka	Koszt (NFZ)	Koszt (pacjent)	Źródło
Rad-223, 1 kBq	1,1227 PLN*	0 PLN	[113], [114]
Prednizolon, 1 mg	0,0779 PLN	0,0250 PLN**	[37], [112]

\* dane z korektą marży hurtowej (6% w miejsce obowiązującej przez większość 2023 roku marży 5%)

\*\* koszt uwzględniony jedynie w analizie wrażliwości

Koszt leków ambulatoryjnych został określony na podstawie kosztu oficjalnego tych leków wg aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] oraz danych sprzedażowych NFZ w okresie styczeń – luty 2024 roku [112]. Uwzględniono średni ważony rynkiem sprzedaży leków refundowanych koszt jednostkowy tych leków.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

### 3.6.2. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1149.0, Olaparyb” (por. rozdział 2.1).

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędowe ceny produktu leczniczego i limit finansowania (por. tabela poniżej).



### 3.6.3. KOSZT PODAWANIA I WYDAWANIA LEKÓW

Mając na uwadze doustną drogę podania wnioskowanej technologii koszt podawania/wydawania leków Lynparza® w ramach proponowanego programu określono z uwzględnieniem porady ambulatoryjnej rozliczanej co miesiąc. Uwzględniono koszt porady na poziomie kosztu świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (5.08.07.0000004; 108,16 PLN) [71]. Ogólnie ww. koszt wydawania przypisano wszystkim lekom w programie B.56. podawanym doustnie. W przypadku leków z katalogu chemioterapii uwzględniono koszt wydawania leku doustnego na poziomie 181 PLN na miesiąc (produkt nr 5.08.05.0000173, podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii [70]).

W przypadku stosowania izotopu radu-223 w programie B.56. koszt podania tego leku określono na poziomie 600 PLN (5.08.07.0000021, przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichlorku radu Ra-223 [71]).

Podanie każdego leku dożylnego wyceniono na poziomie 557 PLN (5.08.05.0000171, hospitalizacja onkologiczna u dorosłych [70]).

Dodatkowo w przypadku stosowania olaparybu w kolejnych liniach leczenia uwzględniono koszt testu genetycznego. Przyjęto koszt 649 PLN za 1 test (5.53.01.0005001, Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych [67]). Do oceny sumarycznej liczby przeprowadzonych testów w celu wykrycia pacjenta mogącego stosować olaparyb w kolejnej linii leczenia uwzględniono rozpowszechnienie mutacji BRCA na poziomie 8,2% (zgodnie z rozpowszechnieniem w badaniu PROpel). Na podstawie tego rozpowszechnienia określono, że zastosowanie olaparybu u 1 pacjenta wymagało przeprowadzenia testów u 12,22 chorych.

### 3.6.4. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH I ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH SZKIELETOWYCH

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określono przy założeniu, że każde uwzględnione w opracowaniu zdarzenie niepożądane będzie wymagało hospitalizacji w ramach osobnych świadczeń, niezwiązanych z

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



realizacją programu lekowego (identyfikacji dokonano na podstawie grupera JGP, przy uwzględnieniu danego zdarzenia jako głównego powodu hospitalizacji).

Uwzględnione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3+.**

	Koszt, NFZ	JGP	ICD-10
<b>Niedokrwistość</b>	2 988,00 PLN	S06	D63.0; D64.8
<b>Leukopenia</b>	2 988,00 PLN	S06	D72.8
<b>Zapalenie płuc</b>	1 602,00 PLN	D48	J18
<b>Zatorowość płucna</b>	4 724,00 PLN	D16	I26.9
<b>Nadciśnienie</b>	3 898,00 PLN	E77	R03.0
<b>Zawał mięśnia sercowego</b>	3 400,00 PLN	E16	I21.9
<b>Neutropenia</b>	2 988,00 PLN	S06	D70

Koszt zdarzeń niepożądanych określono przy uwzględnieniu standardowego postępowania uwzględnionego w innych analizach dla raka gruczołu krokowego [78], [103].

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 19. Składowe koszty leczenia zdarzeń szkieletowych przy progresji.**

	Udział	Koszt NFZ (PLN)	Źródło
<b>Ucisk rdzenia kręgowego</b>		1 771,00	JGP H56D [66]
<b>Napromieniowanie kości</b>		6 868,00	5.07.01.0000032 [63]
<b>Operacja kości</b>		10 026,00	JGP H53 [66]
<b>Patologiczne złamania kości</b>		4 974,63	H67 [66] oraz W12 [65]*

\* 50% kręgowych i 50% pozakręgowych złamań; 61% złamań pozakręgowych wymaga 3 dodatkowych wizyt [78]

### 3.6.5. KOSZT POZOSTAŁYCH LEKÓW

Koszt leków refundowanych w Polsce określono na poziomie: średniego kosztu w Polsce w marcu 2024 roku [86] (dane dostępne w czerwcu 2024 roku) lub średniego kosztu w 2023 roku [113], [114] (enzalutamid, rad-223) w przypadku leków szpitalnych oraz aktualnych cen wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] w przypadku leków nabywanych w aptece.

Przy uwzględnieniu danych dotyczących dawkowania i długości stosowania porównywanych interwencji i leków kolejnych linii (por. informacje z rozdziałów: 2.2., 3.5.3. i 3.5.4.) oraz przy uwzględnieniu kosztu jednostkowego poszczególnych leków (por. rozdział 3.6.1.) określono średni koszt poszczególnych schematów leczenia.

### 3.6.6. KOSZT STANDARDOWEJ OPIEKI MEDYCZNEJ I MONITOROWANIA LECZENIA

Ze względu na brak danych dotyczących populacji z Polski, w opracowaniu uwzględniono zużycie zasobów medycznych raportowane dla warunków brytyjskich (na podstawie założeń modelu oryginalnego i danych z [78]).

Zasoby przedstawiono poniżej.

Tabela 20. Zasoby medyczne standardowej opieki.

	Pierwsze 3 mies.		Miesiąc 4+		Kolejne linie	
	Liczba na tydzień	Odsetek	Liczba/tydzień	Odsetek	Liczba/tydzień	Odsetek
Wizyta ambulatoryjna (konsultacja lekarska)	0,50	50%	0,25	50%	0,17	50%
Wizyta ambulatoryjna (pielęgniarka)	0,50	50%	0,25	50%	0,17	50%
tomografia komputerowa	0,05	100%	0,05	100%	0,14	100%
Skanowanie radiograficzne/ MRI	0,00	0%	0,00	0%	0,00	0%
EKG	0,00	0%	0,00	0%	0,00	0%
Ultradźwięk	0,00	0%	0,00	0%	0,00	0%
Skan kości	0,08	20%	0,08	20%	0,08	20%
Pełna morfologia krwi	0,50	100%	0,25	100%	0,17	100%
Badanie funkcji wątroby	0,50	100%	0,25	100%	0,17	100%
Badanie funkcji nerek	0,50	100%	0,25	100%	0,17	100%
PSA	0,50	100%	0,25	100%	0,17	100%

Przy ocenie kosztu standardowej opieki przyjęto założenie, że podstawowe badania diagnostyczne (testy odnośnie liczby komórek krwi, testy funkcji wątroby i nerek, PSA, USG) nie będą stanowiły odrębnego kosztu dla NFZ i będą rozliczane z NFZ w ramach produktów rozliczeniowych obejmujących konsultację z lekarzem specjalistą lub pielęgniarką (tj. grupy AOS: W12, W13 lub PPW2 wykazywane jako odrębne świadczenia w opiece standardowej).

Koszt jednostkowy zasobów standardowej opieki przedstawiono poniżej.

Tabela 21. Koszt jednostkowy zasobów opieki medycznej.

	Koszt NFZ	Źródło
Wizyta ambulatoryjna (konsultacja lekarska)	75,00 PLN	W12 [65]
Wizyta ambulatoryjna (pielęgniarka)	30,00 PLN	PPW2 [65]
tomografia komputerowa	491,00 PLN	5.03.00.0000073 [64]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



	Koszt NFZ	Źródło
<b>Skanowanie radiograficzne/MRI</b>	828,00 PLN	5.03.00.0000101 [64]
<b>EKG</b>	133,00 PLN	W13 [65]
<b>Ultradźwięk</b>	0,00 PLN	-
<b>Skan kości</b>	388,00 PLN	5.03.00.0000020 [64]
<b>Pełna morfologia krwi</b>	0,00 PLN	-
<b>Badanie funkcji wątroby</b>	0,00 PLN	-
<b>Badanie funkcji nerek</b>	0,00 PLN	-
<b>PSA</b>	0,00 PLN	-

Przyjęto, że pacjenci objęci programem lekowym B.56. (olaparyb, enzalutamid, rad-223) będą mieli rozliczany roczny ryczałt za diagnostykę (5.08.08.0000063 [72]) w miejsce opieki standardowej.

Wśród pacjentów leczonych w programie B.56. uwzględniono koszt diagnostyki na poziomie 229,84 PLN na miesiąc (2 758,08 PLN/12 [72]).

### 3.6.7. KOSZT OPIEKI KOŃCA ŻYCIA

Koszt opieki końca życia określono na podstawie analizy uprzednio przedkładanej AOTMiT [60]. Średni koszt [60] (2 283,92 PLN) zaktualizowano do wartości w 2024 roku [75]. Ustalono, że każdy pacjent zmarły w danym cyklu horyzontu czasowego będzie generował koszt na poziomie 2 910,66 PLN.

### 3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (m.in. lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (-100% wartości z analizy podstawowej) [1] oraz dyskontowanie przy dwukrotnie wyższej stopie dyskontowej niż w analizie podstawowej (+100% wartości z analizy podstawowej – uwzględniono do oceny wpływu, dopełniającego do poprzedniego scenariusza, wzrostu stóp dyskontowych).

### 3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Scenariusze analizy wrażliwości.**

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Stopy dyskontowe $\pm 100\%$	-100% (stopa=0%)
DSA 02		+100% (dwukrotnie wyższa)
DSA 03	Horyzont czasowy: 20 - 50 lat	20 lat
DSA 04		50 lat
DSA 05	Charakterystyki pacjentów: 95% CI	95% LCI
DSA 06		95% UCI
DSA 07	Opcjonalne rozkłady OS: olaparyb + abirateron	<i>Exponential</i>
DSA 08		<i>Weibull</i>
DSA 09		<i>Log-normal</i>
DSA 10		<i>Log-logistic</i>
DSA 11		<i>Gompertz</i>
DSA 12		<i>Generalised Gamma</i>
DSA 13		<i>Gamma</i>
DSA 14		<i>Generalised F</i>
DSA 15		<i>Exponential</i>
DSA 16		<i>Weibull</i>
DSA 17	<i>Log-normal</i>	
DSA 18	Opcjonalne rozkłady OS: abirateron	<i>Log-logistic</i>
DSA 19		<i>Gompertz</i>
DSA 20		<i>Generalised Gamma</i>
DSA 21		<i>Gamma</i>
DSA 22		<i>Exponential</i>
DSA 23	<i>Weibull</i>	
DSA 24	<i>Log-normal</i>	
DSA 25	Wspólny model OS z rozkładami	<i>Log-logistic</i>
DSA 26		<i>Gompertz</i>
DSA 27		<i>Generalised Gamma</i>
DSA 28		<i>Gamma</i>
DSA 29		<i>Generalised F</i>
DSA 30		<i>Exponential</i>
DSA 31		<i>Weibull</i>
DSA 32	<i>Log-normal</i>	
DSA 33	<i>Log-logistic</i>	
DSA 34	Opcjonalne rozkłady PFS: olaparyb + abirateron	<i>Gompertz</i>
DSA 35		<i>Generalised Gamma</i>
DSA 36		<i>Gamma</i>
DSA 37		<i>Generalised F</i>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 38	Opcjonalne rozkłady PFS: abirateron	<i>Exponential</i>
DSA 39		<i>Weibull</i>
DSA 40		<i>Log-normal</i>
DSA 41		<i>Log-logistic</i>
DSA 42		<i>Gompertz</i>
DSA 43		<i>Generalised Gamma</i>
DSA 44		<i>Gamma</i>
DSA 45		<i>Generalised F</i>
DSA 46		Wspólny model PFS z rozkładami
DSA 47	<i>Weibull</i>	
DSA 48	<i>Log-normal</i>	
DSA 49	<i>Log-logistic</i>	
DSA 50	<i>Gompertz</i>	
DSA 51	<i>Generalised Gamma</i>	
DSA 52	<i>Gamma</i>	
DSA 53	<i>Generalised F</i>	
DSA 54	% zdarzeń PFS taki sam we wszystkich grupach	
DSA 55	Opcjonalne rozkłady TTD: olaparyb + abirateron (olaparyb)	<i>Exponential</i>
DSA 56		<i>Weibull</i>
DSA 57		<i>Log-normal</i>
DSA 58		<i>Log-logistic</i>
DSA 59		<i>Gompertz</i>
DSA 60		<i>Generalised Gamma</i>
DSA 61		<i>Gamma</i>
DSA 62		<i>Generalised F</i>
DSA 63		Opcjonalne rozkłady TTD: olaparyb + abirateron (abirateron)
DSA 64	<i>Weibull</i>	
DSA 65	<i>Log-normal</i>	
DSA 66	<i>Log-logistic</i>	
DSA 67	<i>Gompertz</i>	
DSA 68	<i>Generalised Gamma</i>	
DSA 69	<i>Gamma</i>	
DSA 70	<i>Generalised F</i>	
DSA 71	Opcjonalne rozkłady TTD: abirateron	
DSA 72		<i>Weibull</i>
DSA 73		<i>Log-normal</i>
DSA 74		<i>Log-logistic</i>
DSA 75		<i>Gompertz</i>
DSA 76		<i>Generalised Gamma</i>
DSA 77		<i>Gamma</i>
DSA 78		<i>Generalised F</i>
DSA 79		Wspólny model TTD z rozkładami
DSA 80	<i>Weibull</i>	
DSA 81	<i>Log-normal</i>	
DSA 82	<i>Log-logistic</i>	

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 83		<i>Gompertz</i>
DSA 84		<i>Generalised Gamma</i>
DSA 85		<i>Gamma</i>
DSA 86		<i>Generalised F</i>
DSA 87	Odsetek zdarzeń PFS: 95% CI	95% LCI
DSA 88		95% UCI
DSA 89	Enzalutamid vs abirateron, HR dla OS: 95% CI	95% LCI
DSA 90		95% UCI
DSA 91	Enzalutamid vs abirateron, HR dla PFS: 95% CI	95% LCI
DSA 92		95% UCI
DSA 93	Enzalutamid vs abirateron, HR dla TTD: 95% CI	95% LCI
DSA 94		95% UCI
DSA 95	Opcjonalne zestawy wag użyteczności	PFS: PREVAIL [76]
DSA 96		0,743 i 0,476 [74]
DSA 97		PFS: 0,83 [87]
DSA 98		progresja: 0,70 [79]
DSA 99		PFS: COU-AA-302 [78]
DSA 100	Pominięcie wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia	
DSA 101	Pominięcie wpływu SRE na jakość życia	
DSA 102	Koszt opieki standardowej $\pm 100\%$	-100% (brak)
DSA 103		+100% (dwukrotnie wyższy)
DSA 104	Koszt zdarzeń niepożądanych $\pm 100\%$	-100% (brak)
DSA 105		+100% (dwukrotnie wyższy)
DSA 106	Koszt SRE $\pm 100\%$	-100% (brak)
DSA 107		+100% (dwukrotnie wyższy)
DSA 108	Koszt opieki końca życia $\pm 100\%$	-100% (brak)
DSA 109		+100% (dwukrotnie wyższy)
DSA 110	Pominięcie kolejnych linii leczenia (leki, podawanie)	
DSA 111	Pominięcie kosztu podawania i monitorowania porównywanych leków	
DSA 112	Koszt zdarzeń niepożądanych: w całym okresie leczenia	
DSA 113	Uwzględniony koszt niewykorzystanej części fiolki leków	
DSA 114	Uwzględniono koszty z perspektywy pacjenta	
DSA 115	Brak różnic w PFS i OS między olaparybem + abirateronem a enzalutamidem	

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Przy parametrach, dla których nie zidentyfikowano zakresu zmienności (np. kosztów jednostkowych dla których nie zidentyfikowano opcjonalnych wartości) przyjęto błąd standardowy na poziomie 20% wartości podstawowej (95% CI dla tych wartości określa zakres zmienności na poziomie około  $\pm 40\%$  wartości podstawowej) oraz zakres niepewności wynoszący  $\pm 100\%$  wartości podstawowej.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen wnioskowanej technologii, stóp dyskontowych, kosztów jednostkowych zasobów medycznych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły arkusza „Default Inputs” modelu analizy ekonomicznej).

### **3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ**

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.



Tabela 23. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, wyniki dyskontowane do 1. cyklu analiz (korekta od 2. cyklu)	Wytyczne AOTMiT [1]
Próg opłacalności	190 380 PLN za dodatkowy QALY	Wytyczne AOTMiT [1]
Założenia	Ocena prawdopodobieństw przejść między stanami była dokonywana niezależnie od innych przejść. Uwzględniono dodatkowy efekt wnioskowanej technologii pod postacią: przedłużenia PFS, zmiany odsetka zgonów wśród zdarzeń PFS, przedłużenia TTD i przedłużenia OS. Koszt kolejnych linii leczenia – uproszczona kalkulacja na podstawie średniej długości danej linii leczenia. Koszt i efekt zdarzeń niepożądanych określony jednorazowo na początku analizy (zgodne z ITT badania)	PROpel, [76], [78]
Cena Lynparza		Wnioskodawca
Dawkowanie porównywanych technologii	Olaparyb: 4 tabletki na dobę Abirateron: 1000 mg/d Enzalutamid: 160 mg/d Prednizolon: 2x5 mg/d	Zalecane dawkowanie, badania kliniczne
Charakterystyka pacjentów		Wartość (PROpel, [104])
	Wejściowy wiek, lata	
	Średnia masa ciała, kg	
	Średnia powierzchnia ciała, m <sup>2</sup>	
	Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR), ml/(min×1,72 m <sup>2</sup> )	
OS		PROpel, [41]
PFS		PROpel, [41]
% progresji wśród zdarzeń PFS		PROpel, [41]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



Parametr / założenie	Wartość parametru			Źródło
<b>TTD</b>				PROpel, [41]
<b>Koszt jednostkowy refundowanych substancji czynnych</b>	Pominięto koszt niewykorzystanej części fiołki/ampułki leków			
		<b>Koszt, NFZ</b>	<b>Źródło</b>	
	<b>Abirateron, 1 mg</b>	0,0249 PLN	[86]	
	<b>Docetaksel, 1 mg</b>	0,8568 PLN	[86]	
	<b>Karboplatyna, 1 mg</b>	0,2174 PLN	[86]	
	<b>Enzalutamid, 1 mg</b>	1,9240 PLN	[113], [114]	
	<b>Kabazitaksel, 1 mg</b>	55,7816 PLN	[86]	
	<b>Rad-223, 1 kBq</b>	1,1227 PLN	[113], [114]	
	<b>Prednizolon, 1 mg</b>	0,0779 PLN	[37], [112]	
<b>Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych</b>		<b>Koszt, NFZ</b>	<b>JGP</b>	<b>ICD-10</b>
	<b>Niedokrwistość</b>	2 988,00 PLN	S06	D63.0; D64.8
	<b>Leukopenia</b>	2 988,00 PLN	S06	D72.8
	<b>Zapalenie płuc</b>	1 602,00 PLN	D48	J18
	<b>Zatorowość płucna</b>	4 724,00 PLN	D16	I26.9
	<b>Nadciśnienie</b>	3 898,00 PLN	E77	R03.0
	<b>Zawał mięśnia sercowego</b>	3 400,00 PLN	E16	I21.9
	<b>Neutropenia</b>	2 988,00 PLN	S06	D70
				Założenia, [37], [42], [43], [86]
				Założenia, [66], gruper JGP

Parametr / założenie	Wartość parametru			Źródło	
<b>Ryzyko zdarzeń niepożądanych</b>		<b>Olaparyb + abirateron (PROpel)</b>	<b>Abirateron (PROpel)</b>	<b>Enzalutamid</b>	PROpel, założenia, PREVAIL [78]
	<b>Niedokrwistość</b>			3,3%	
	<b>Leukopenia</b>			0,0%	
	<b>Zapalenie płuc</b>			1,3%	
	<b>Zatorowość płucna</b>			0,0%	
	<b>Nadciśnienie</b>			6,8%	
	<b>Zawał mięśnia sercowego</b>			0,0%	
	<b>Neutropenia</b>			0,0%	
<b>Koszt testu genetycznego na obecność BRCA</b>	Kolejna linia leczenia w obrębie programu B.56.: 649 PLN za test (5.53.01.0005001, Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych [67]) Rozpowszechnienie mutacji BRCA na poziomie 8,2% (za: PROpel) → 12,22 testy w celu wykrycia jednego pacjenta z BRCA			Założenia, PROpel	
<b>Koszt podawania/ wydawania leków</b>	Doustne leki w programie lekowym: 0 PLN za podanie + 108,16 PLN/mies. (5.08.07.0000004, przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu [71]) Rad-223 w programie: 600 PLN za podanie (5.08.07.0000021, przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichlorku radu Ra-223 [71]) Podanie leku dożylnego: 557 PLN (5.08.05.0000171, hospitalizacja onkologiczna u dorosłych [70]) Doustne leki w chemioterapii: 0 PLN za podanie + 181 PLN/mies. (5.08.05.0000173, podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii [70])			Założenia, [70], [71]	
<b>Opieka standardowa i monitorowanie leku</b>	Leki w programie B.56.: 229,84 PLN/mies. (5.08.08.0000063, Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka gruczołu krokowego [72]) U pozostałych w stanie przed i po progresji (na podstawie [78]):			[72], [78], [65], [64]	

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



Parametr / założenie	Wartość parametru						Źródło
	Pierwsze 3 mies.		Miesiąc 4+		Kolejne linie		
	Liczba na tydz.	Odsetek	Liczba/tydz.	Odsetek	Liczba/tydz.	Odsetek	
<b>Wizyta ambulatoryjna (konsultacja lekarska)</b>	0,50	50%	0,25	50%	0,17	50%	
<b>Wizyta ambulatoryjna (pielęgniarka)</b>	0,50	50%	0,25	50%	0,17	50%	
<b>tomografia komputerowa</b>	0,05	100%	0,05	100%	0,14	100%	
<b>Skanowanie radiograficzne/ MRI</b>	0,00	0%	0,00	0%	0,00	0%	
<b>EKG</b>	0,00	0%	0,00	0%	0,00	0%	
<b>Ultradźwięk</b>	0,00	0%	0,00	0%	0,00	0%	
<b>Skan kości</b>	0,08	20%	0,08	20%	0,08	20%	
<b>Pełna morfologia krwi</b>	0,50	100%	0,25	100%	0,17	100%	
<b>Badanie funkcji wątroby</b>	0,50	100%	0,25	100%	0,17	100%	
<b>Badanie funkcji nerek</b>	0,50	100%	0,25	100%	0,17	100%	
<b>PSA</b>	0,50	100%	0,25	100%	0,17	100%	
Koszt składowych opieki standardowej:							
	<b>Koszt NFZ</b>		<b>Źródło</b>				
<b>Wizyta ambulatoryjna (konsultacja lekarska)</b>	75,00 PLN		W12 [65]				
<b>Wizyta ambulatoryjna (pielęgniarka)</b>	30,00 PLN		PPW2 [65]				

Parametr / założenie	Wartość parametru			Źródło
	<b>tomografia komputerowa</b>	491,00 PLN	5.03.00.0000073 [64]	
	<b>Skanowanie radiograficzne/MRI</b>	828,00 PLN	5.03.00.0000101 [64]	
	<b>EKG</b>	133,00 PLN	W13 [65]	
	<b>Ultradźwięk</b>	0,00 PLN	-	
	<b>Skan kości</b>	388,00 PLN	5.03.00.0000020 [64]	
	<b>Pełna morfologia krwi</b>	0,00 PLN	-	
	<b>Badanie funkcji wątroby</b>	0,00 PLN	-	
	<b>Badanie funkcji nerek</b>	0,00 PLN	-	
	<b>PSA</b>	0,00 PLN	-	
Koszt badań w ramach W12, W13 lub PPW2				
<b>Koszt i częstotliwość zdarzeń szkieletowych</b>	Prawdopodobieństwo wystąpienia na poziomie 23% przy progresji choroby we wszystkich grupach (PROpel) Odsetek poszczególnych zdarzeń określono na podstawie [103]			
		<b>Udział</b>	<b>Koszt NFZ (PLN)</b>	<b>Źródło</b>
	<b>Ucisk rdzenia kręgowego</b>		1 771,00	H56D [66]
	<b>Napromieniowanie kości</b>		6 868,00	5.07.01.0000032 [63]
	<b>Operacja kości</b>		10 026,00	H53 [66]
<b>Patologiczne złamania kości</b>		4 974,63	H67 [66] oraz W12 [65]*	
* 50% kręgowych i 50% pozakręgowych złamań; 61% złamań pozakręgowych wymaga 3 dodatkowych wizyt [78]				
<b>Koszt opieki końca życia</b>	2 910,66 PLN Średni koszt z analizy [60] (2 283,92 PLN) zaktualizowany do wartości w 2024 roku [75]			[60], [75]
<b>Odsetek kolejnych linii leczenia</b>	Na podstawie PROpel z pominięciem interwencji o niskim wykorzystaniu w badaniu oraz niedostępnych w Polsce (sipuleucel-T, rukaparyb, mitoksantron)  Przyjęto brak możliwości stosowania olaparybu po niepowodzeniu olaparybu z abirateronem (0,9% pacjentów w badaniu PROpel stosowało olaparyb w kolejnej linii w grupie badanej)  Przyjęto, że 93,6% pacjentów z progresją będzie otrzymywało kolejne linie leczenia (PROpel)			PROpel, [103]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



Parametr / założenie	Wartość parametru				Źródło	
		Po olaparybie	Po abirateronie	Po enzalutamidzie		Okres stosowania, miesiące
<b>Monoterapia olaparybem</b>		0,0%	1,6%	1,6%	7,40	
<b>Abirateron</b>		12,4%	8,1%	15,8%*	7,40	
<b>Docetaksel</b>		42,7%	46,4%	46,4%	6,90	
<b>Enzalutamid</b>		17,3%	15,8%	8,1%*	8,30	
<b>Kabazitaksel</b>		19,1%	20,0%	20,0%	5,06	
<b>Karboplatyna</b>		4,0%	3,2%	3,2%	5,06	
<b>Karboplatyna + kabazitaksel</b>		0,0%	0,0%	0,0%	5,06	
<b>Rad-223</b>		4,4%	4,8%	4,8%	5,52	
* zmiana względem danych dla abirateronu						
Źródła danych dotyczące średniej długości: zalecane dawkowanie, [103], założenia						
		Dawkowanie				
<b>Monoterapia olaparybem</b>		4 tabl./d				
<b>Abirateron*</b>		1000 mg/d				
<b>Docetaksel*</b>		75 mg/m <sup>2</sup> pow. ciała co 3 tygodnie				
<b>Enzalutamid</b>		160 mg/d				
<b>Kabazitaksel*</b>		25 mg/m <sup>2</sup> pow. ciała co 3 tygodnie				
<b>Karboplatyna</b>		400 mg/m <sup>2</sup> pow. ciała co 4 tygodnie				
<b>Karboplatyna + kabazitaksel*</b>		4 x (GFR+25) mg co 3 tygodnie + 25 mg/m <sup>2</sup> pow. ciała co 3 tygodnie				
<b>Rad-223</b>		55 kBq/kg masy ciała co 4 tygodnie				
* z prednizolonem 10 mg/d						
<b>Waga użyteczności stanów</b>		[REDACTED]				PROpel
<b>Wpływ zdarzeń niepożądanych</b>						[76], [78], założenia

Parametr / założenie	Wartość parametru			Źródło
		Redukcja wagi użyteczności	Okres występowania, dni	
	Niedokrwistość		14,00	
	Leukopenia		14,00	
	Zapalenie płuc		14,00	
	Zatorowość płucna		14,00	
	Nadciśnienie		14,00	
	Zawał mięśnia sercowego		14,00	
	Neutropenia		14,00	
Wpływ zdarzeń szkieletowych	Ucisk rdzenia kręgowego		30,44	[76], [78], [103], założenia
	Napromieniowanie kości		30,44	
	Operacja kości		30,44	
	Patologiczne złamania kości		30,44	

Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skróście MS Excel zawierającym model decyzyjny.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.

---



#### **4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ**

##### **4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ**

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, w horyzoncie trwania życia pacjenta, przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej (horyzont czasowy 40 lat).

		Olaparyb + abirateron	Abirateron	Enzalutamid	vs Abirateron	vs Enzalutamid
Niedzyskontowane efekty zdrowotne	Lata życia bez progresji	3,88	2,30	3,18	1,58 (tj. o 69%)	0,70 (tj. o 22%)
	Lata życia	5,87	3,55	3,52	<b>2,32 (tj. o 65%)</b>	<b>2,35 (tj. o 67%)</b>
Zdyskontowane efekty zdrowotne	Lata życia bez progresji	3,30	2,12	2,91	1,19	0,40
	Lata życia	4,87	3,25	3,23	1,62	1,64
	Lata życia skorygowane o jakość, QALY	3,90	2,60	2,61	<b>1,30</b>	<b>1,29</b>
Koszt olaparybu						
Koszt abirateronu i enzalutamidu						
Koszt podawania/wydawania i monitorowania						
Koszt kolejnych linii leczenia (leki, podawania, monitorowanie, opieka standardowa)						
Koszt zdarzeń związanych ze szkieletem						
Koszt zdarzeń niepożądanych						
Koszt opieki końca życia						
Koszt całkowity						
Inkrementalny współczynnik kosztów- użyteczności, ICUR						
Progowe ceny Lynparza, 56 tabl.						

W ramach modelowania wyników zdrowotnych opartego na wynikach badania klinicznego PROpel [96] wykazano, że zastosowanie olaparybu z abirateronem spowoduje (wartości niezdyskontowane):

- wydłużenie średniej długości życia bez progresji choroby o 1,58 roku względem abirateronu (tj. o 69% długości życia po zastosowaniu komparatora) oraz o 0,70 roku względem enzalutamidu (tj. o 22% długości życia po zastosowaniu komparatora) oraz;
- wydłużenie średniej długości życia chorych z analizowanej populacji o 2,32 roku względem abirateronu (tj. o 65% długości życia po zastosowaniu komparatora) oraz o 2,35 roku względem enzalutamidu (tj. o 67% długości życia po zastosowaniu komparatora).

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w skojarzeniu z abirateronem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie w horyzoncie trwania życia (40 lat) jest:

- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia bez progresji choroby o: 1,19 roku względem abirateronu oraz 0,40 roku względem enzalutamidu;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia o: 1,62 roku względem abirateronu oraz 1,64 roku względem enzalutamidu;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) o: 1,30 roku względem abirateronu oraz 1,29 roku względem enzalutamidu;

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie:

---

## **4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

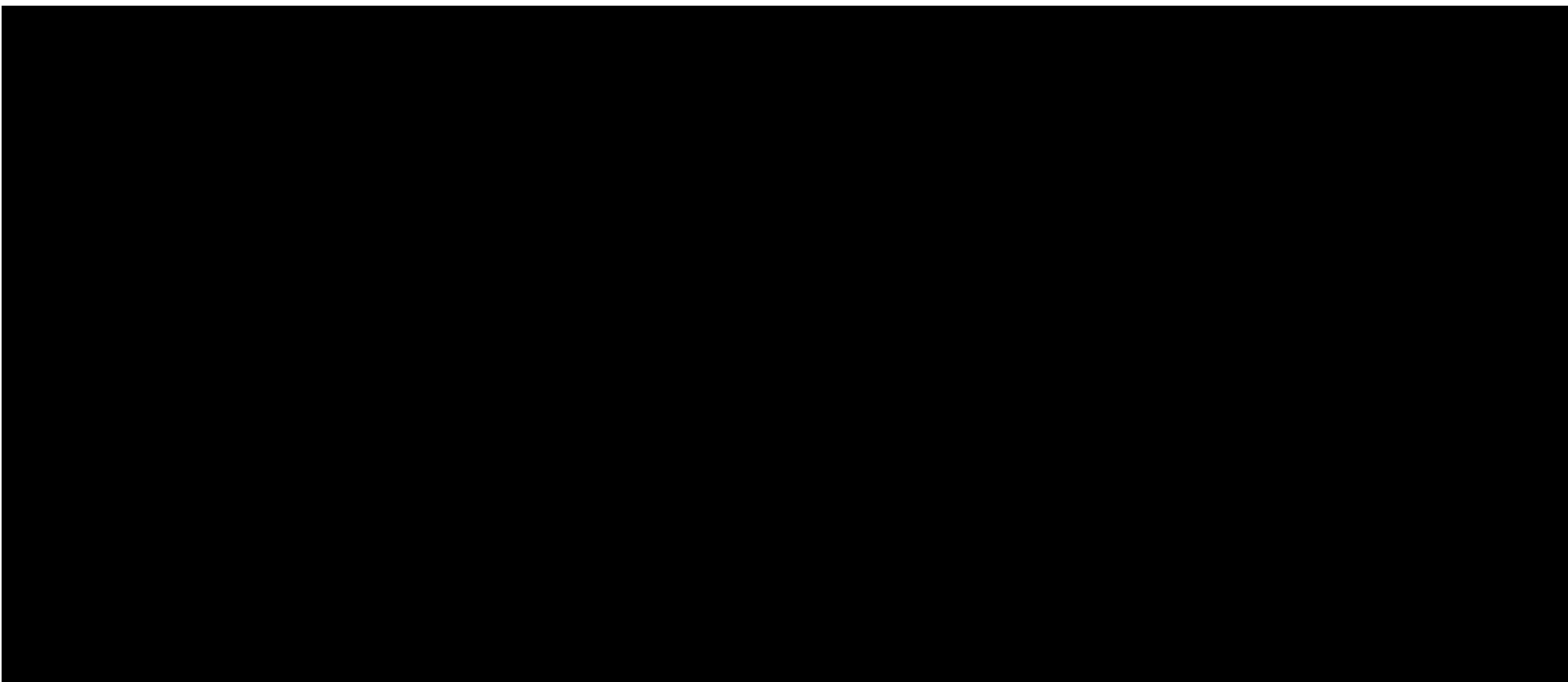
### **4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

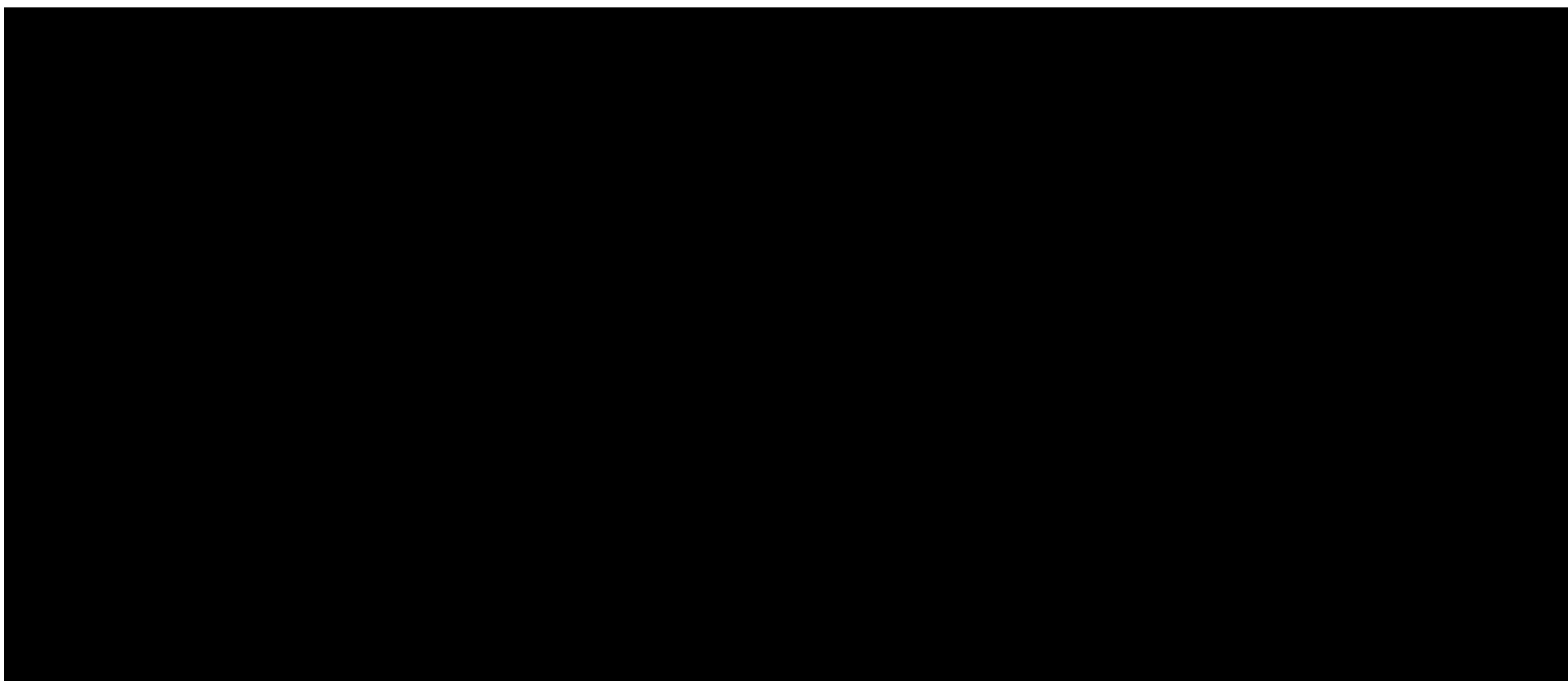
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „SA\_CUA” i „SA\_CUA\_plot” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego opracowania.

Diagramy tornado dla wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przedstawiono poniżej.

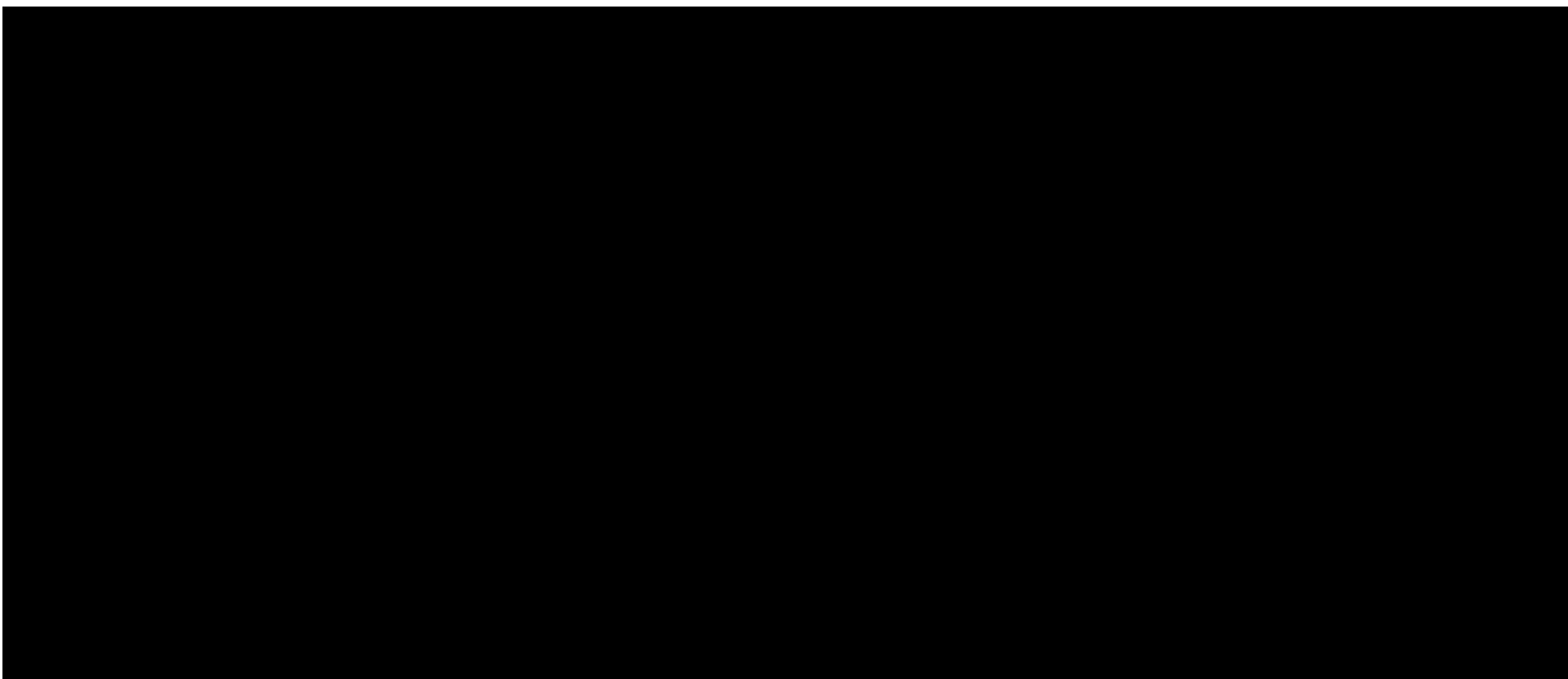
Przerwaną, czerwoną linią oznaczono próg opłacalności na poziomie 190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość w przypadku analizy kosztów-użyteczności.

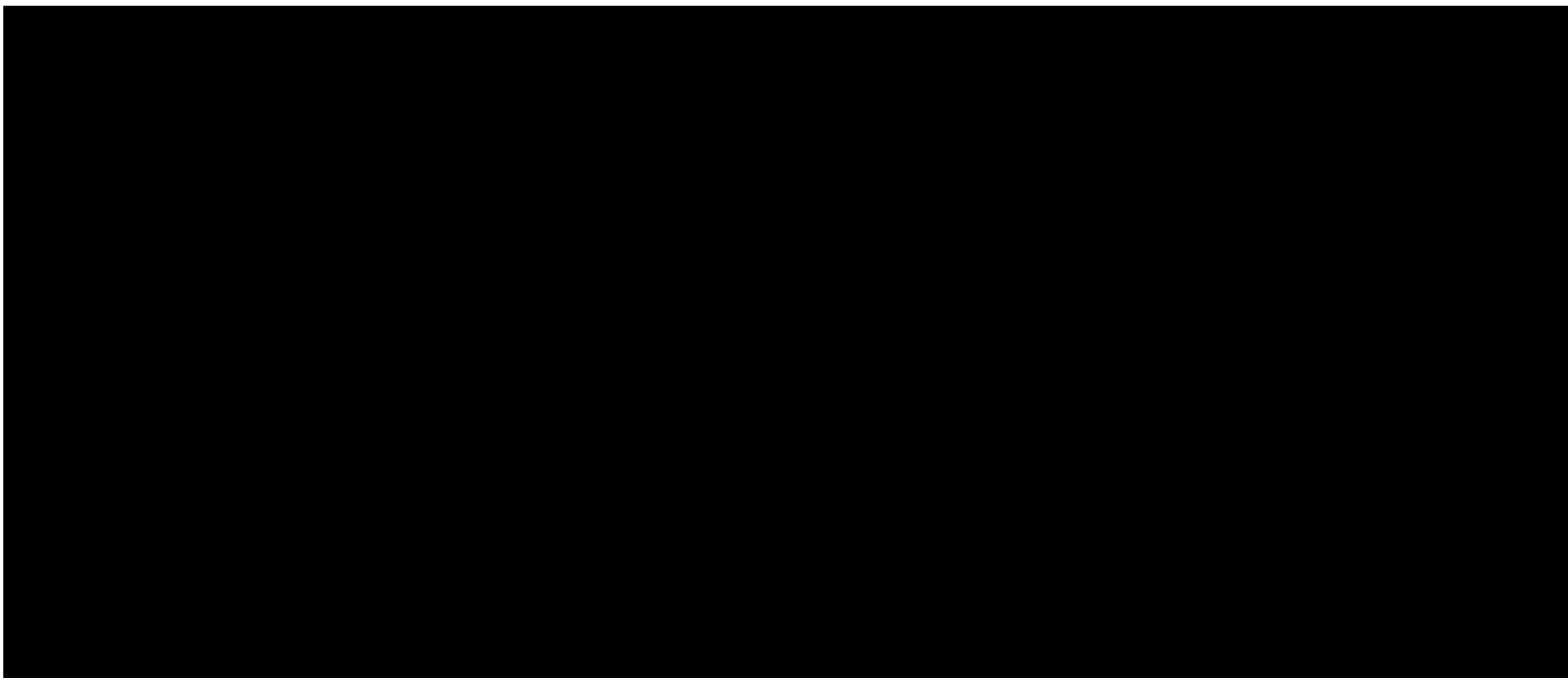
Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.





Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.





Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej.

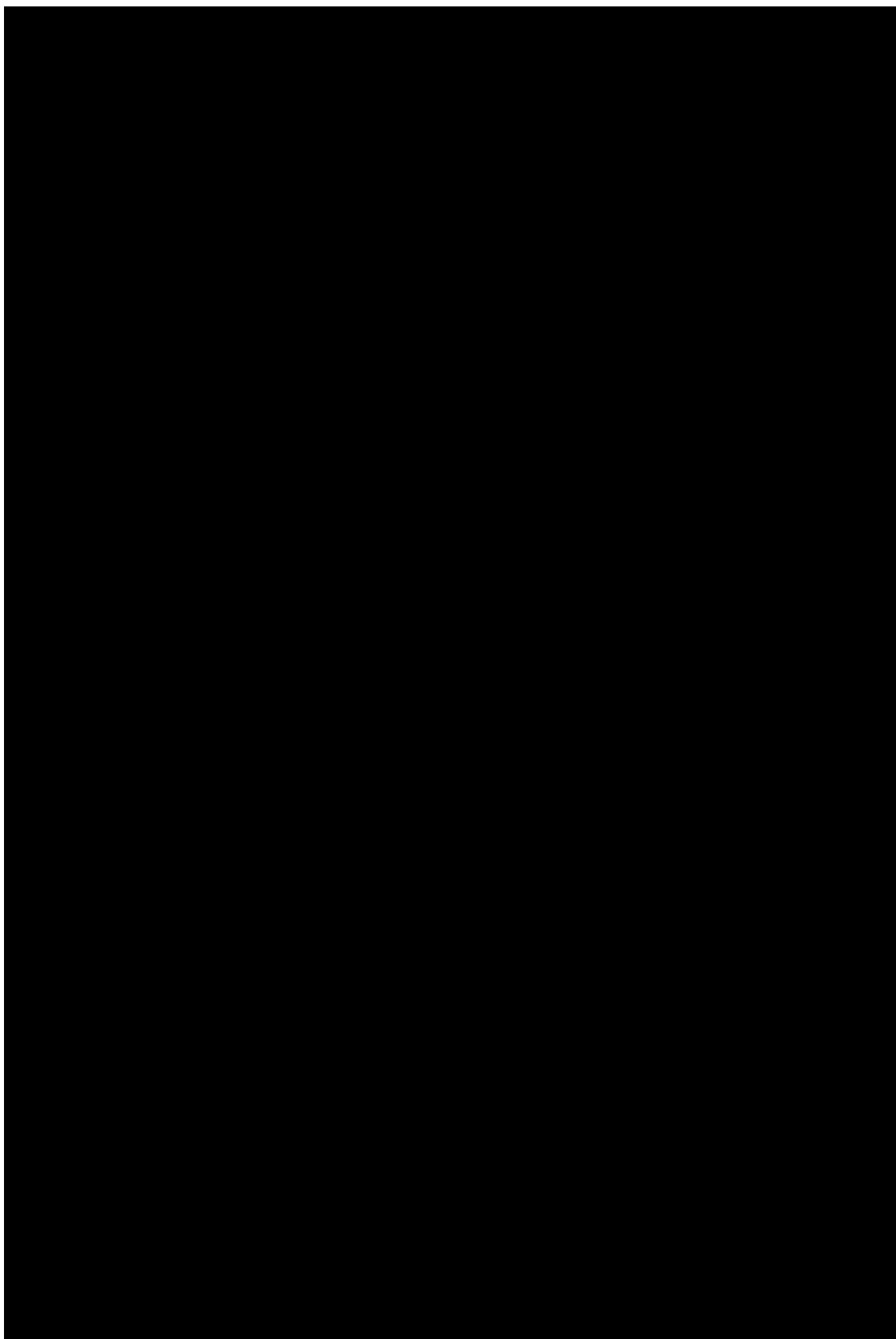
Ustalono, że największy wpływ na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności miały założenia dotyczące:

[Redacted text block containing several lines of blacked-out information]

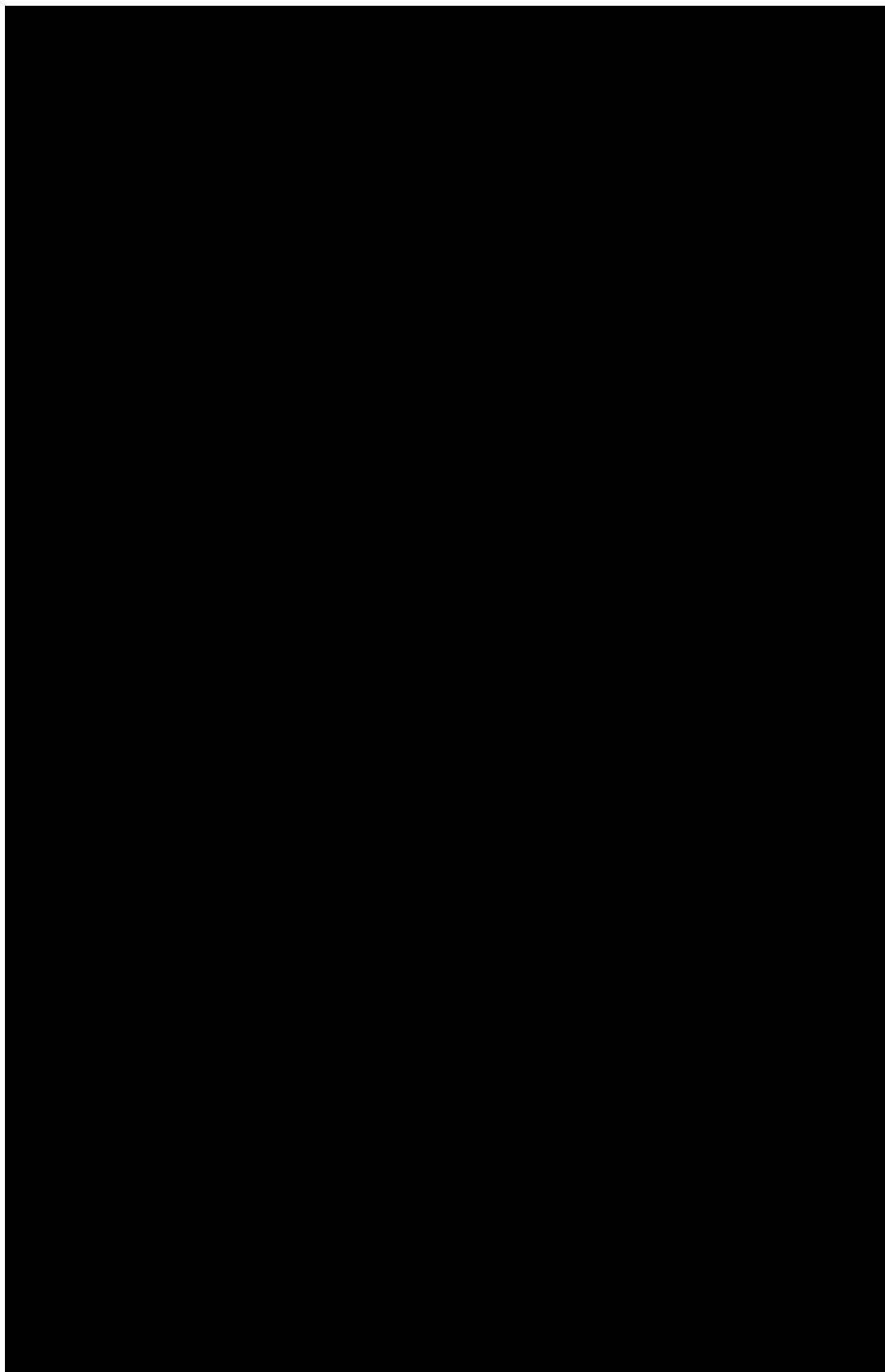
#### **4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.





Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

Tabela 25. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.

		Średnia	95% LCI	95% UCI
QALY	Olaparyb ( ) + abirateron	3,89	3,40	4,36
	Abirateron	2,63	2,31	3,05
	Enzalutamid	2,64	2,32	3,07
	Różnica vs abirateron	1,26	0,58	1,83
	Różnica vs enzalutamid	1,25	0,56	1,82
Koszt całkowity (PLN)				
ICER (PLN/QALYG)				
Progowa cena				
QALY	Olaparyb ( ) + abirateron	3,91	3,45	4,36
	Abirateron	2,64	2,32	3,09
	Enzalutamid	2,66	2,33	3,11
	Różnica vs abirateron	1,27	0,66	1,87
	Różnica vs enzalutamid	1,25	0,65	1,86
Koszt całkowity (PLN)				
ICER (PLN/QALYG)				
Progowa cena				

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzono przewagę kliniczną (większą liczbę QALY) po zastosowaniu wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów. Ponadto wykazano, że

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

## **5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY**

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia związane z dostępnością dowodów naukowych potwierdzających dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii, szczególnie w odniesieniu do enzalutamidu (nie zidentyfikowano bezpośrednich dowodów naukowych potwierdzających przewagę kliniczną olaparybu z abirateronem nad enzalutamidem) [41].

Co więcej, zidentyfikowane dane kliniczne [41] nie pozwalały jednoznacznie potwierdzić przewagi olaparybu nad komparatorami w zakresie OS.

Do ograniczeń należy również zakwalifikować brak badań oceniających zużycie zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w Polsce. W analizach wykorzystano dane brytyjskie do oceny zasobów medycznych wchodzących w skład standardowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji oraz przejęto szereg założeń dotyczących kosztu tej opieki. Niemniej jednak, wyniki analizy wrażliwości potwierdzały brak istotnego wpływu tych danych na wyniki i wnioski z analizy ekonomicznej.

## **6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA**

### **6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA**

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników – walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem.

### **6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ**

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną dotyczącą rozważanego problemu decyzyjnego – ocena modelu przedkładanego NICE [115].

W analizie ekonomicznej [115] przeprowadzonej na potrzeby pozytywnie rozpatrzonego wniosku o refundację w Wielkiej Brytanii uwzględniono podobne założenia i wartości parametrów klinicznych jak w niniejszej analizie, przy czym przyjęto taką samą skuteczność abirateronu i enzalutamidu w zakresie



względem abirateronu [41]), jak i w ramach przeprowadzonej w niniejszej analizie ekstrapolacji dostępnych danych klinicznych na horyzont trwania życia pacjenta (m.in. przedłużenie średniej długości życia bez progresji raka o: 1,6 roku [69%] względem abirateronu oraz 0,7 roku [22%] względem enzalutamidu; przedłużenie średniej długości życia chorych o około 2,3 roku, tj. 65%-67% względem abirateronu lub enzalutamidu).

Olaparyb to pierwszy zarejestrowany inhibitor PARP stosowany w I linii leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego. Wnioskowana interwencja jest pierwszą ukierunkowaną molekularnie terapią przeznaczoną dla grupy pacjentów mających wysokie ryzyko progresji choroby i zgonu z jej powodu [41].

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania zalecanej przez wytyczne kliniczne [40] opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Większość chorych z analizowanej populacji nie ma w chwili obecnej możliwości zastosowania inhibitora PARP. Wśród pacjentów z rakiem gruczołu krokowego olaparyb dostępny jest jedynie w kolejnych liniach leczenia i po potwierdzeniu obecności mutacji BRCA. Opóźnienie zastosowania olaparybu oraz jego wykorzystanie u mniejszej liczbie chorych nie pozwala na uzyskanie zadowalających wyników zdrowotnych. Zastosowanie olaparybu łącznie z abirateronem w ramach leczenia mCRPC zapewni dostępność tego leczenia u większej liczby pacjentów niż obecnie ma to miejsce.

## 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego jest związane z istotną poprawą wyników zdrowotnych, [REDACTED]

W analizie podstawowej inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie: [REDACTED]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wnioski z analizy podstawowej.

[REDACTED] pozwalało na uzyskanie znacznie lepszych wyników zdrowotnych wśród chorych z niekorzystnym rokowaniem. Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność olaparybu wśród pacjentów z analizowanej populacji, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tych chorych.



## 9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (dostęp: czerwiec 2024).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- $\beta$  and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2024).
- [34] Huserau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2024).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2024).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, czerwiec 2024 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2024 roku.
- [42] Uchwała Nr 8/2023/IV z dnia 20.03.2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>
- [43] Raport refundacyjny z dnia 01.03.2023. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: styczeń 2024).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2022 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>
- [47] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):18-26.
- [48] NFZ. Statystyki. 2022. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>

- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: styczeń 2024).
- [55] Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 2/2016. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/002/AWA/002\\_AWA\\_OT.4351.1.2016\\_Lynparza\\_2016.03.18.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/002/AWA/002_AWA_OT.4351.1.2016_Lynparza_2016.03.18.pdf)
- [56] Raporty | Krajowy Rejestr Nowotworów ([onkologia.org.pl](http://onkologia.org.pl)), czerwiec 2024; <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf)
- [58] Raport refundacyjny z dnia 08.06.2022. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8218.html>
- [59] Raport refundacyjny z dnia 02.03.2021. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2020 r. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-xii-2020>
- [60] Zlecenie AOTMiT nr 12/2022 (Lynparza w raku gruczołu krokowego). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7656-12-2022-zlc>
- [61] Svensson J, Lissbrant IF, Gauffin O, et al. Time spent in hormone-sensitive and castration-resistant disease states in men with advanced prostate cancer, and its health economic impact: registry-based study in Sweden. *Scand J Urol.* 2021;55(1):1-8. doi:10.1080/21681805.2020.1851762
- [62] Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 2/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 stycznia 2024 r.
- [63] Katalog radioterapii (1d). Załącznik nr 1d do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [64] Katalog ASDK. Załącznik Nr 1b do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik Nr 5a do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r.
- [66] Katalog grup (1a). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 190/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 grudnia 2023 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [67] Katalog świadczeń do sumowania (1c). Załącznik Nr 3 do zarządzenia Nr 190/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 grudnia 2023 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [68] Katalog produktów odrębnych (1b). Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 190/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 grudnia 2023 r.
- [69] Ríos E, Linares-Espinós E, Ramírez R, Menéndez R, González-Montalvo JI, Martínez-Piñeiro L. Utilidad de cuestionario G8 en la predicción de fragilidad en pacientes ancianos con cáncer de próstata metastásico o resistente a castración [Usefulness of the g8 questionnaire in predicting frailty in elderly patients with metastatic or castration-resistant prostate cancer.]. *Arch Esp Urol.* 2022;75(3):235-247.
- [70] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 62/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 kwietnia 2023 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [71] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik Nr 1k do zarządzenia Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik Nr 1l do zarządzenia Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [73] Payne H, Robinson A, Rappe B, et al. A European, prospective, observational study of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: PREMISE. *Int J Cancer.* 2022;150(5):837-846. doi:10.1002/ijc.33845
- [74] Rentz AM, Mansukhani SG, Liu J, et al. Patients' preferences for delaying metastatic castration-resistant prostate cancer: Combining health state and treatment valuation. *Urol Oncol.* 2021;39(6):367.e7-367.e17. doi:10.1016/j.urolonc.2020.12.014
- [75] Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/>
- [76] National Institute for Health and Care Excellence. Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated [TA387] [Internet]. 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta387>
- [77] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7139-297-2020-zlc>

- [78] National Institute for Health and Care Excellence. Enzalutamide for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated Technology appraisal guidance [TA377] [Internet]. 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta377>
- [79] Fizazi K, Kramer G, Eymard JC, et al. Quality of life in patients with metastatic prostate cancer following treatment with cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide (CARD): an analysis of a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1513-1525. doi:10.1016/S1470-2045(20)30449-6
- [80] Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer (OlympiA). *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394-405
- [81] Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation (OlympiAD). *N Engl J Med.* 2017 Aug 10;377(6):523-533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450. Epub 2017 Jun 4. Erratum in: *N Engl J Med.* 2017 Oct 26;377(17):1700. PMID: 28578601.
- [82] Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019 Apr 1;30(4):558-566. doi: 10.1093/annonc/mdz012. PMID: 30689707; PMCID: PMC6503629.
- [83] Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [84] Kuppen MCP, Westgeest HM, van den Eertwegh AJM, et al. 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;18(3):e233-e253. doi:10.1016/j.clgc.2019.11.015
- [85] Murasawa H, Sugiyama T, Matsuoka Y, et al. Health utility and health-related quality of life of Japanese prostate cancer patients according to progression status measured using EQ-5D-5L and FACT-P. *Qual Life Res.* 2019;28(9):2383-2391. doi:10.1007/s11136-019-02184-y
- [86] Komunikat DGL z dnia 22.05.2024. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2024 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [87] Dearden L, Shalet N, Artenie C, et al. 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;28(1):e12949. doi:10.1111/ecc.12949
- [88] Heidenreich A, Chowdhury S, Klotz L, et al. 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;71(4):534-542. doi:10.1016/j.eururo.2016.07.027
- [89] Lloyd AJ, Kerr C, Penton J, Knerer G. Health-Related Quality of Life and Health Utilities in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Survey Capturing Experiences from a Diverse Sample of UK Patients. *Value Health.* 2015;18(8):1152-1157. doi:10.1016/j.jval.2015.08.012
- [90] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [91] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf)
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. [https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS\\_Institute\\_Biosimilar\\_Brief\\_March\\_2016.pdf](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf).
- [94] 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;24(3):591-598. doi:10.1007/s11136-014-0794-5
- [95] Skaltsa K, Longworth L, Ivanescu C, Phung D, Holmstrom S. Mapping the FACT-P to the preference-based EQ-5D questionnaire in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Value Health.* 2014;17(2):238-244. doi:10.1016/j.jval.2013.12.005
- [96] Clarke Noel W, Armstrong Andrew J, Thiery-Vuillemin A i wsp. (PROpel) Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evidence* 2022;1 (9):EVIDoa2200043
- [97] Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 19: PARTITIONED SURVIVAL ANALYSIS FOR DECISION MODELLING IN HEALTH CARE: A CRITICAL REVIEW [Internet]. 2017. Available from: Available from <http://www.nicedsu.org.uk>

- [98] Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data report by the Decision Support Unit. 2011. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf\\_NBK395885.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf)
- [99] Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy [published correction appears in N Engl J Med. 2013 Feb 7;368(6):584]. N Engl J Med. 2013;368(2):138-148. doi:10.1056/NEJMoa1209096
- [100] Lorente D, Omlin A, Ferraldeschi R, Pezaro C, Perez R, Mateo J, et al. Tumour responses following a steroid switch from prednisone to dexamethasone in castration-resistant prostate cancer patients progressing on abiraterone. Br J Cancer. 2014 Dec 9;111(12):2248-53
- [101] Chowdhury S, Bjartell A, Lumen N, Maroto P, Paiss T, Gomez-Veiga F, et al. Real-World Outcomes in First-Line Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Prostate Cancer Registry. Target Oncol. 2020 Jun;15(3):301-15
- [102] Hernandez Alava, M., et al. (2020). The EQ-5D-5L Value Set for England: Findings of a Quality Assurance Program. Value in Health 23(5): 642-648
- [103] National Institute for Health and Care Excellence. Olaparib for previously treated hormone relapsed metastatic prostate cancer [ID1640] [Internet]. 2023. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta887/evidence>
- [104] TA391 Appraisal consultation committee papers (nice.org.uk). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta391/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-10888998445>
- [105] Leith A, Ribbands A, Kim J, Clayton E, Gillespie-Akar L, Yang L, et al. Impact of next-generation hormonal agents on treatment patterns among patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a real-world study from the United States, five European countries and Japan. BMC Urol. 2022 Mar 11;22(1):33.
- [106] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [107] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [108] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [109] Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [110] Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [111] Uchwała Nr 5/2021/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [112] Raport refundacyjny z dnia 06.05.2024. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-luty 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8603.html>
- [113] Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>
- [114] NFZ. Raport refundacyjny z dnia 01.03.2024 za okres sty – gru 2023. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8565.html>
- [115] <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10802/documents/committee-papers>
- [116] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2024 roku.

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji wpływające na wyniki modelu analizy ekonomicznej.	17
Tabela 2. Statystyczna ocena modeli OS.	33
Tabela 3. Porównanie wyników modeli OS w wybranych punktach czasowych.	33
Tabela 4. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski.	34
Tabela 5. Statystyczna ocena modeli PFS.	40
Tabela 6. Porównanie wyników modeli PFS w wybranych punktach czasowych.	40
Tabela 7. Statystyczna ocena modeli TTD.	45
Tabela 8. Odsetek wykorzystania poszczególnych schematów kolejnych linii leczenia.	46
Tabela 9. Dawkowanie kolejnych linii leczenia [103].	47
Tabela 10. Ryzyko zdarzeń niepożądanych.	47
Tabela 11. Odsetek poszczególnych zdarzeń szkieletowych uwzględnionych w modelu.	48
Tabela 12. Wagi użyteczności chorych na mCRPC zidentyfikowane w przeglądzie.	49
Tabela 13. Wpływ zdarzeń niepożądanych na wagę użyteczności.	51
Tabela 14. Wpływ zdarzeń szkieletowych na wagę użyteczności [103].	51
Tabela 15. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	55
Tabela 16. Uwzględnione koszty jednostkowe leków. W PLN.	55
Tabela 17. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Lynparza® 150/100 mg, 56 tabletek.	56
Tabela 18. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3+.	58
Tabela 19. Składowe koszty leczenia zdarzeń szkieletowych przy progresji.	58
Tabela 20. Zasoby medyczne standardowej opieki.	59
Tabela 21. Koszt jednostkowy zasobów opieki medycznej.	59
Tabela 22. Scenariusze analizy wrażliwości.	61
Tabela 23. Parametry i założenia analizy podstawowej.	65
Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej (horyzont czasowy 40 lat).	73
Tabela 25. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.	83
Tabela 26. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 22.01.2024).	98
Tabela 27. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.	104
Tabela 28. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 22.01.2024).	105
Tabela 29. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: część 1.	109
Tabela 30. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: część 2.	112
Tabela 31. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	116

## 11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Porównanie prognozy przeżycia całkowitego w ramach modelowania (analiza podstawowa) z przeżyciem osób z populacji generalnej Polski będącej w tym samym wieku i tej samej płci co chorzy z analizowanej populacji. ....	23
Rysunek 2. Struktura modelu Markowa. ....	27
Rysunek 3. Dozwolone przejścia pomiędzy stanami w modelu partycjonowanego przeżycia. ....	28
Rysunek 4. Krzywe Kaplana-Meiera OS. ....	30
Rysunek 5. Wykres reszt Schoenfelda (góra) i wykresy logarytmiczne skumulowanych zagrożeń (dół) dla OS. ....	31
Rysunek 6. Dopasowanie modeli OS w grupie badanej (góra) i grupie kontrolnej (dół). ....	32
Rysunek 7. Krzywe Kaplana-Meiera PFS. ....	37
Rysunek 8. Wykres reszt Schoenfelda (góra) i wykresy logarytmiczne skumulowanych zagrożeń (dół) dla PFS. ....	38
Rysunek 9. Dopasowanie modeli PFS w grupie badanej (góra) i grupie kontrolnej (dół). ....	39
Rysunek 10. Krzywe Kaplana-Meiera TTD olaparybu (góra) lub abirateronu (dół). ....	42
Rysunek 11. Wykres reszt Schoenfelda (góra) i wykresy logarytmiczne skumulowanych zagrożeń (dół) dla TTD abirateronu. ....	43
Rysunek 12. Dopasowanie modeli TTD abirateronu w grupie badanej (góra) i grupie kontrolnej (dół). ....	44
Rysunek 13. Dopasowanie modeli TTD olaparybu. ....	45
Rysunek 14. Diagram tornado. Wariant z RSS vs abirateron. ....	76
Rysunek 15. Diagram tornado. Wariant bez RSS vs abirateron. ....	77
Rysunek 16. Diagram tornado. Wariant z RSS vs enzalutamid. ....	78
Rysunek 17. Diagram tornado. Wariant bez RSS vs enzalutamid. ....	79
Rysunek 18. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Wariant z RSS. ....	81
Rysunek 19. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Wariant bez RSS. ....	82
Rysunek 20. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA). ....	100
Rysunek 21. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie. ....	108

## 12. ANEKS

### 12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia i weryfikacji założeń oryginalnego modelu ekonomicznych zaadaptowanych do warunków polskich.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb); zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44] oraz zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska). Dodatkowo przeszukano portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego w stanach klinicznych odpowiadających stanom uwzględnionym w modelach – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów kwalifikujących się do leczenia olaparybem w skojarzeniu z abirateronem.

#### Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

#### Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w



opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie chorobę (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: PH i PK), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [KŚ] przeszukania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%).

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.

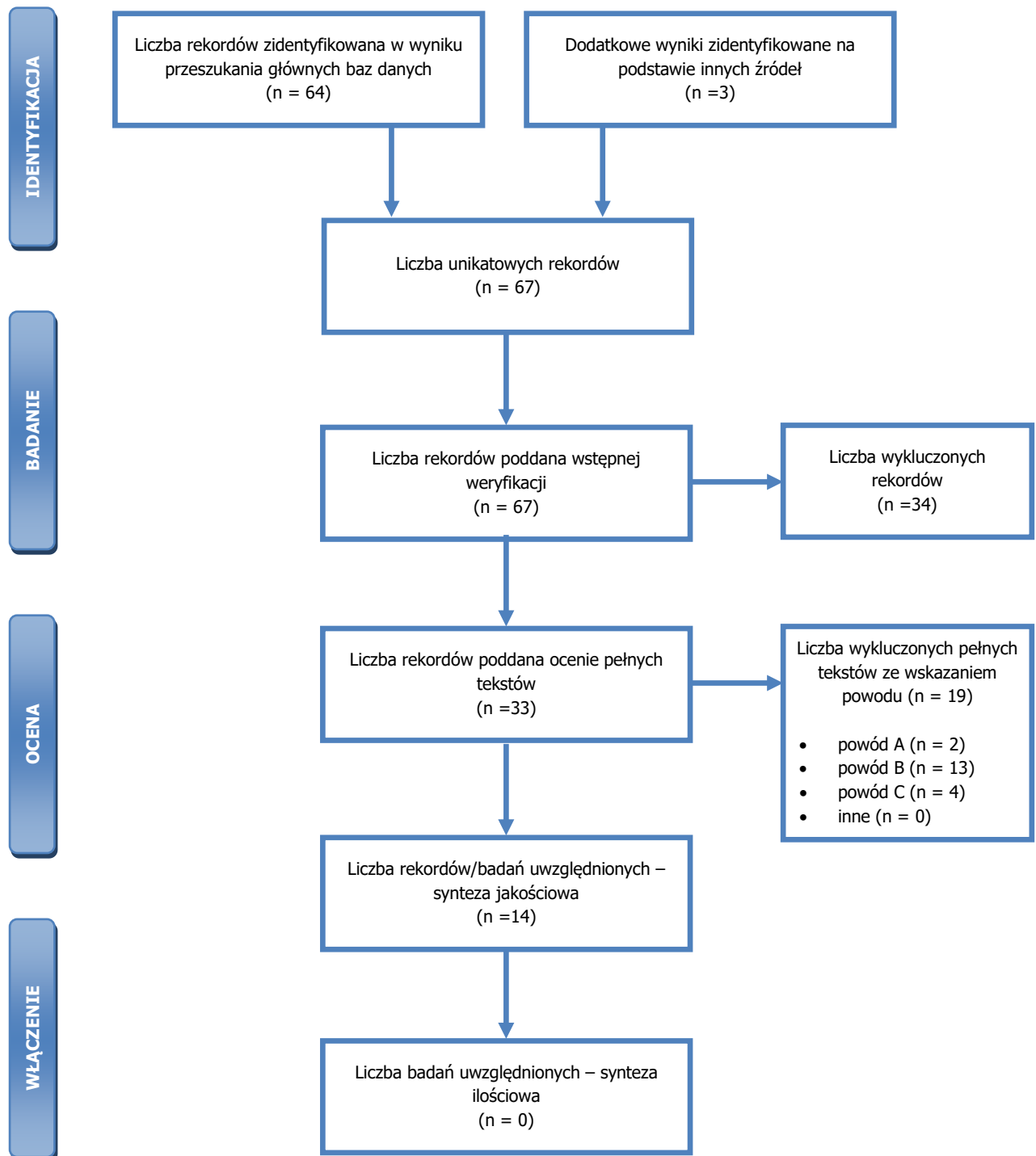


**Tabela 26. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 22.01.2024).**

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	<b>Populacja</b> <i>((castrate or castration) AND (resistant OR resistance) AND prostate AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR neoplasm OR neoplasms)) OR mCRPC or CRPC</i>	13 933	29 114
#2	<b>Interwencja</b> <i>olaparib OR lynparza</i>	2 987	10 949
#3	<b>Punkty końcowe</b> <i>qaly OR quality OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	2 877 701	1 151 051
#4	<b>Metoda pomiaru</b> <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	178 103	14 106
#5	<b>Wynik przeszukania</b> <i>(#1 OR #2) AND #3 AND #4 (#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</i>	56	8
<b>Suma rekordów</b>		64	
<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>		64 (w tym 3 abstrakty konferencyjne z wstępnymi wynikami opublikowanych później badań)	
<b>Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie:</b> a) przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44], NIHR Health Technology Assessment programme (<a href="https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/">https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/</a>), ISPOR Scientific Presentation Database (<a href="https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search">https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search</a>)</i> oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1; b) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*; c) przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2023, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA		3 (PROpel, PREVAIL, COU-AA-302)	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase.com
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		67	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		67	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		33	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	19	
	wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	2 DOI: 10.3390/cancers14010147, 10.1016/j.euf.2020.01.017,	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	13 DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00498-3, 10.1007/s10147-022-02221-w, 10.1080/0284186X.2022.2098680, 10.1016/j.eururo.2022.05.030, 10.1016/S1470-2045(18)30898-2, 10.1186/s12955-017-0704-y, 10.1038/pcan.2016.62, 10.1016/S1470-2045(15)70113-0, 10.1016/S1470-2045(14)70303-1, 10.1080/0284186X.2022.2098680, 10.1007/s10147-022-02221-w, 10.1016/S1470-2045(22)00498-3, 10.1016/S1470-2045(23)00158-4	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	4 DOI: 10.1016/j.euf.2021.08.005, 10.1016/j.jbo.2018.100212, 10.1111/bju.13549, 10.1111/bju.13069,	
	inne:	0 DOI:	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		14 [PROpel], [69], [73], [74], [76], [78], [79], [84], [85], [87], [88], [89], [94], [95]	

\* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; \*\* tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów (podano najważniejszy).



Rysunek 20. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).

W przeglądzie zidentyfikowano 14 źródeł informacji.

## 12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb); zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* ([link.springer.com/journal/41669](http://link.springer.com/journal/41669)), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* ([www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* ([www.jhpor.com](http://www.jhpor.com)), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania olaparybu z abirateronem w leczeniu raka gruczołu krokowego (por. rozdział 2.3.).

### Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania olaparybu i abirateronu w leczeniu raka prostaty,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

#### Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak olaparybu w skojarzeniu z abirateronem),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez [www.embase.com](http://www.embase.com)).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu [embase.com](http://embase.com) nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: PH i PK), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [KŚ] przeszukania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%).

---

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie Embase, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz Medline poprzez embase.com).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



**Tabela 27. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.**

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de



Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
<b>Łącznie</b>	-	<b>Łącznie</b>	<i>((((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i>	<b>Łącznie</b>	<i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i>

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

**Tabela 28. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 22.01.2024).**

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	<b>Interwencja</b> <i>olaparib OR lynparza</i>	6	2 987	10 949
#2	<b>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</b>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	1 136 893	1 545 281

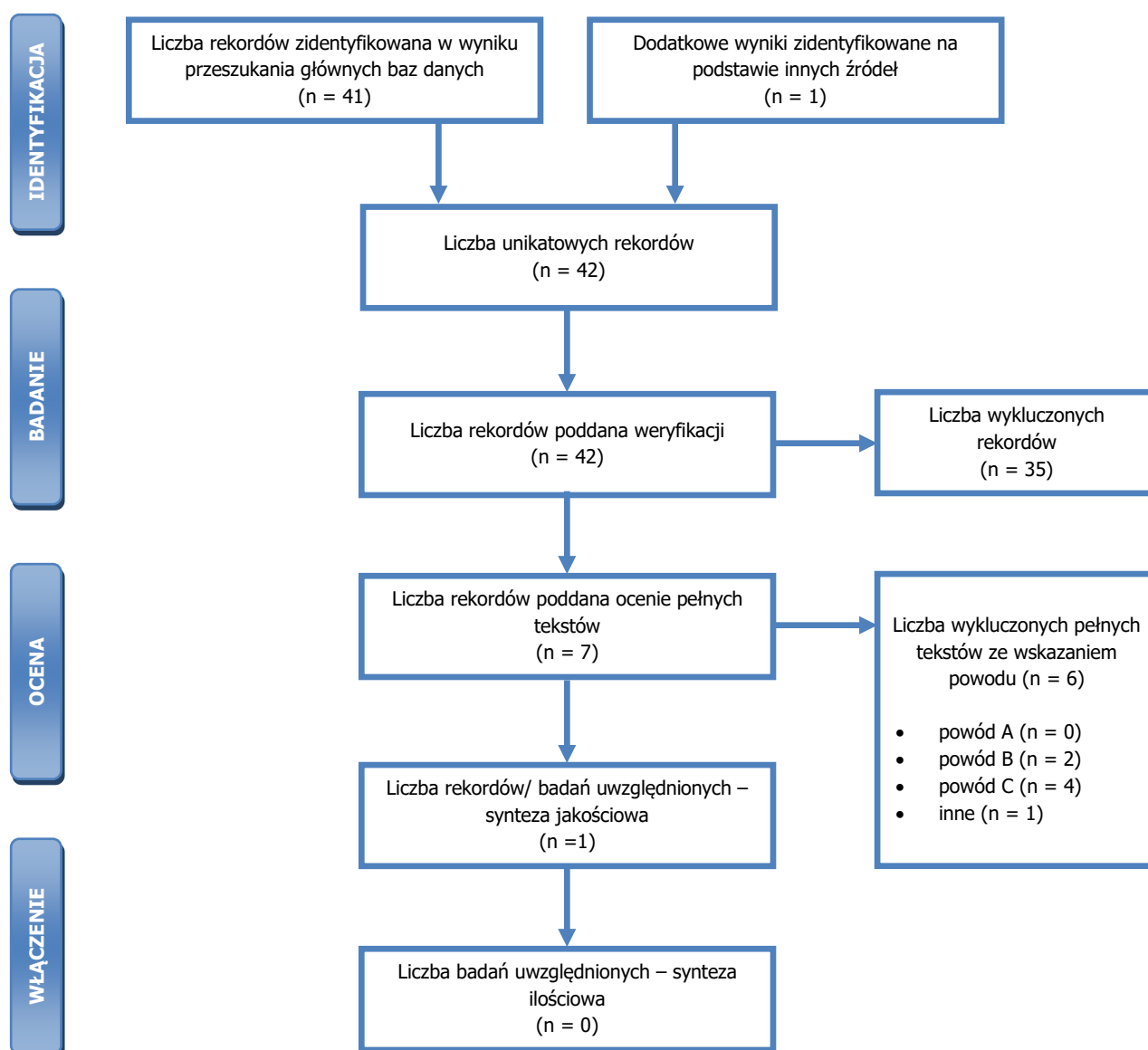
Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<p><b>PubMed:</b> (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT (humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p><b>EMBASE:</b> 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>			
#3	((castrate or castration) AND (resistant OR resistance) AND prostate AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR neoplasm OR neoplasms)) OR mCRPC or CRPC	43	13 933	29 114
#4	<p><b>Podsumowanie</b>  <b>CRD: #1 AND 3 IN NHSEED, HTA</b>  <b>PubMed: #1 AND #2 AND #3</b>  <b>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</b></p>	2	5	34
<b>Suma rekordów</b>			41	

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>	41		
	<b>Dodatkowe źródła informacji*:</b>	1 [115] ( <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10802">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10802</a> ) W trakcie: <a href="https://www.cadth.ca/olaparib-0">https://www.cadth.ca/olaparib-0</a> (odrębna populacja - tylko pacjenci z mutacją BRCA)		
	<b>Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:</b>	42		
	<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:</b>	42		
	<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):</b>	7		
<b>Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:</b>	<b>sumarycznie:</b>	7		
	• <b>z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):</b>	0 <b>DOI:</b>		
	• <b>z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):</b>	2 <b>DOI:</b> 10.1016/j.euros.2023.03.009, 10.3389/fonc.2019.00801		
	• <b>z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):</b>	4 <b>DOI:</b> 10.21037/atm-22-3637, 10.1016/j.jval.2021.04.269, 10.1016/j.jval.2021.04.460, 10.1016/j.jval.2023.09.1034		
	• <b>inne:</b>	0 <b>DOI:</b>		
	<b>Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>	<b>1 [115]</b>		

\* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



**Rysunek 21. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.**

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną dla rozważanego problemu decyzyjnego [115].

### 12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Tabela 29. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: część 1.

Nr	QALY			Różnica w QALY	
	Olaparyb + abirateron	Abirateron	Enzalutamid	vs Abirateron	vs Enzalutamid
DSA 00	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 01	4,70	2,84	2,85	1,86	1,85
DSA 02	3,35	2,40	2,42	0,95	0,93
DSA 03	3,84	2,60	2,61	1,24	1,22
DSA 04	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 05	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 06	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 07	3,70	2,60	2,61	1,10	1,08
DSA 08	2,99	2,60	2,61	0,39	0,38
DSA 09	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 10	3,72	2,60	2,61	1,12	1,11
DSA 11	2,73	2,60	2,61	0,13	0,12
DSA 12	3,82	2,60	2,61	1,22	1,21
DSA 13	3,11	2,60	2,61	0,52	0,50
DSA 14	3,83	2,60	2,61	1,23	1,21
DSA 15	3,90	3,12	3,15	0,78	0,75
DSA 16	3,90	2,45	2,47	1,45	1,43
DSA 17	3,90	3,16	3,19	0,74	0,71
DSA 18	3,90	2,98	3,01	0,92	0,89
DSA 19	3,90	2,27	2,28	1,63	1,62
DSA 20	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 21	3,90	2,58	2,59	1,33	1,31
DSA 22	3,70	3,12	3,15	0,57	0,55
DSA 23	2,87	2,52	2,53	0,36	0,34
DSA 24	3,67	3,35	3,38	0,32	0,29
DSA 25	3,51	3,16	3,19	0,35	0,32
DSA 26	2,60	2,33	2,34	0,27	0,26
DSA 27	3,18	2,82	2,84	0,36	0,34

Olaparib (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



DSA 28	3,00	2,65	2,66	0,36	0,34
DSA 29	4,01	3,75	3,78	0,26	0,23
DSA 30	3,88	2,60	2,61	1,28	1,26
DSA 31	3,87	2,60	2,61	1,27	1,26
DSA 32	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 33	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 34	3,87	2,60	2,61	1,27	1,26
DSA 35	3,90	2,60	2,61	1,30	1,28
DSA 36	3,87	2,60	2,61	1,27	1,26
DSA 37	3,90	2,60	2,61	1,30	1,28
DSA 38	3,90	2,59	2,61	1,31	1,29
DSA 39	3,90	2,59	2,61	1,31	1,29
DSA 40	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 41	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 42	3,90	2,59	2,61	1,31	1,29
DSA 43	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 44	3,90	2,59	2,61	1,31	1,29
DSA 45	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 46	3,88	2,59	2,61	1,28	1,26
DSA 47	3,87	2,59	2,61	1,28	1,26
DSA 48	3,90	2,60	2,61	1,29	1,28
DSA 49	3,90	2,60	2,61	1,29	1,28
DSA 50	3,87	2,59	2,61	1,28	1,26
DSA 51	3,89	2,60	2,61	1,29	1,27
DSA 52	3,87	2,59	2,61	1,28	1,26
DSA 53	3,89	2,60	2,61	1,29	1,27
DSA 54	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 55	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 56	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 57	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 58	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 59	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 60	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 61	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 62	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 63	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 64	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 65	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 66	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29

DSA 67	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 68	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 69	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 70	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 71	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 72	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 73	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 74	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 75	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 76	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 77	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 78	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 79	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 80	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 81	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 82	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 83	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 84	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 85	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 86	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 87	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 88	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 89	3,90	2,60	2,97	1,30	0,94
DSA 90	3,90	2,60	2,35	1,30	1,55
DSA 91	3,90	2,60	2,62	1,30	1,28
DSA 92	3,90	2,60	2,61	1,30	1,30
DSA 93	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 94	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 95	4,00	2,66	2,70	1,34	1,30
DSA 96	3,20	2,11	2,31	1,09	0,89
DSA 97	3,95	2,63	2,66	1,32	1,29
DSA 98	3,78	2,51	2,59	1,27	1,19
DSA 99	3,95	2,63	2,66	1,32	1,29
DSA 100	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 101	3,90	2,60	2,62	1,30	1,29
DSA 102	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



DSA 103	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 104	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 105	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 106	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 107	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 108	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 109	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 110	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 111	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 112	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 113	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 114	3,90	2,60	2,61	1,30	1,29
DSA 115	3,90	2,60	3,90	1,30	0,00

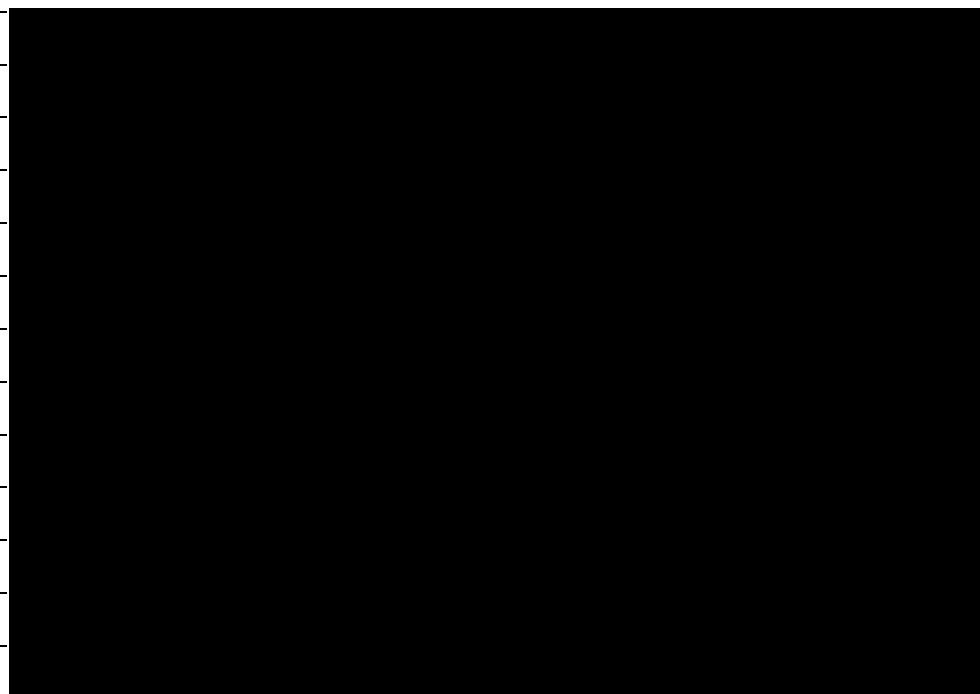
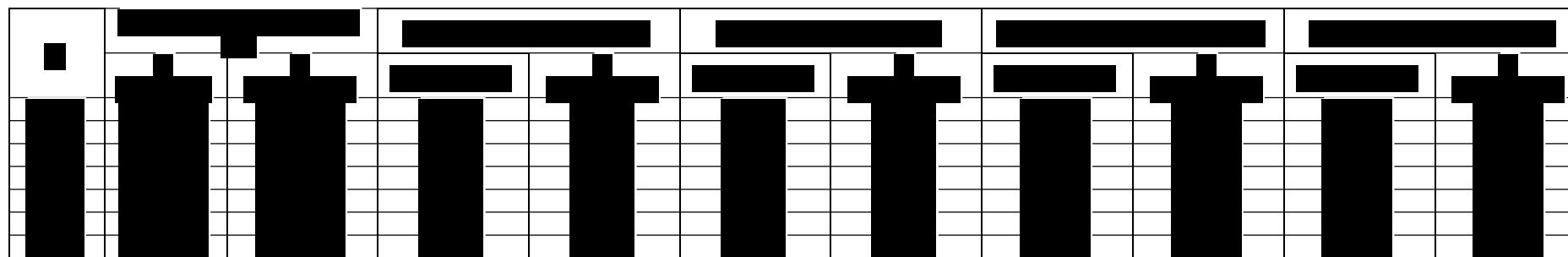
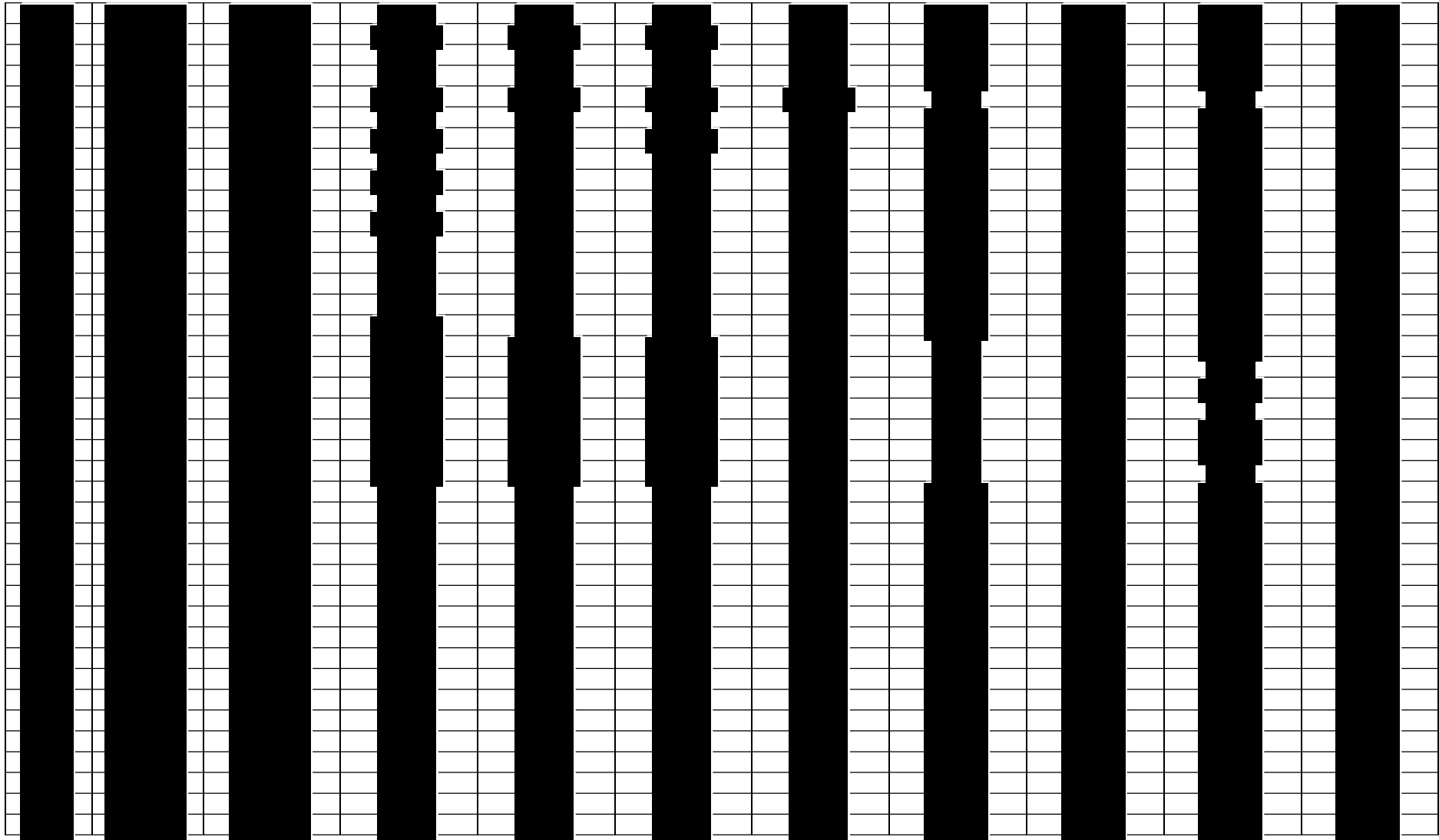


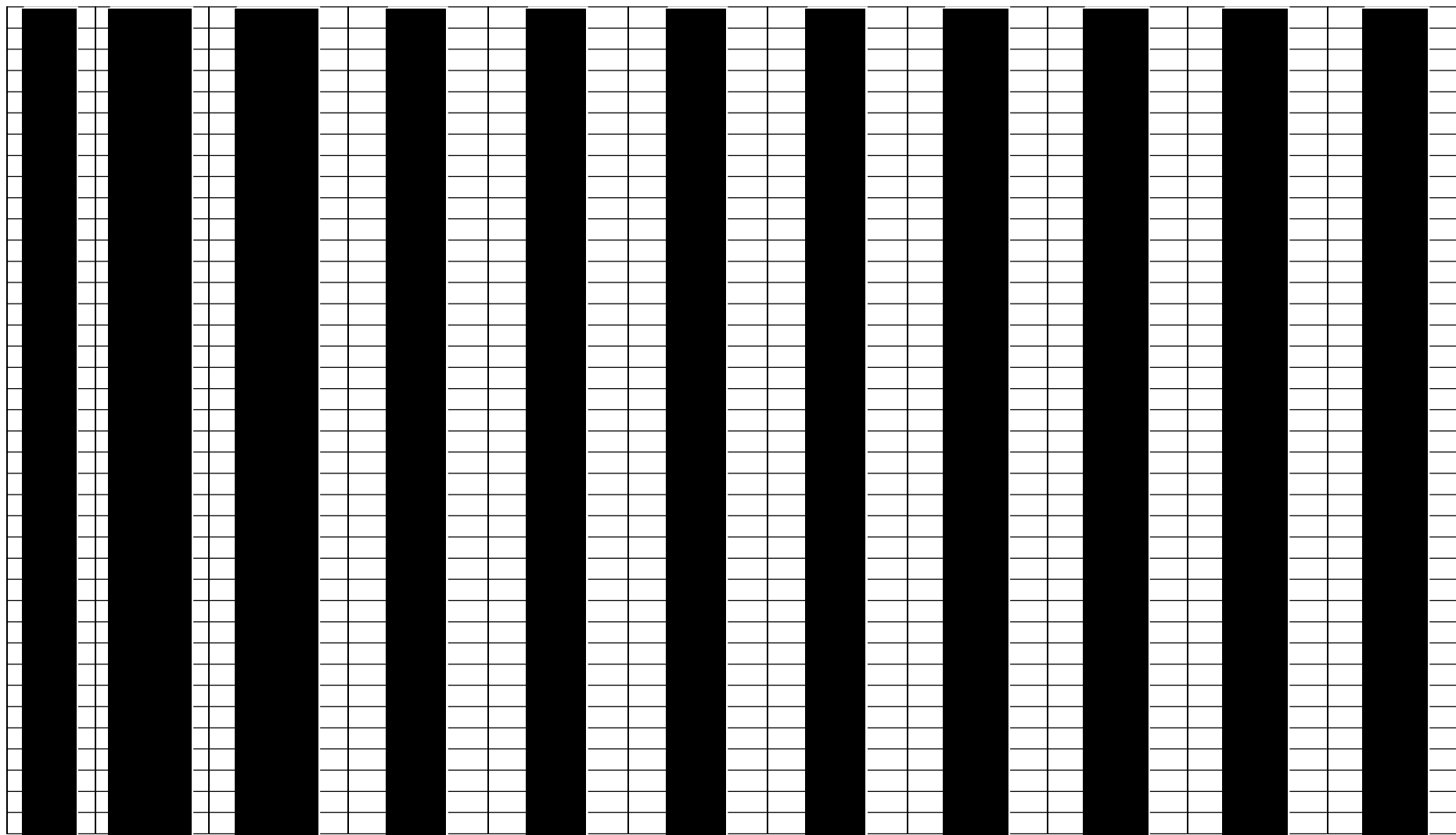
Tabela 30. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: część 2.

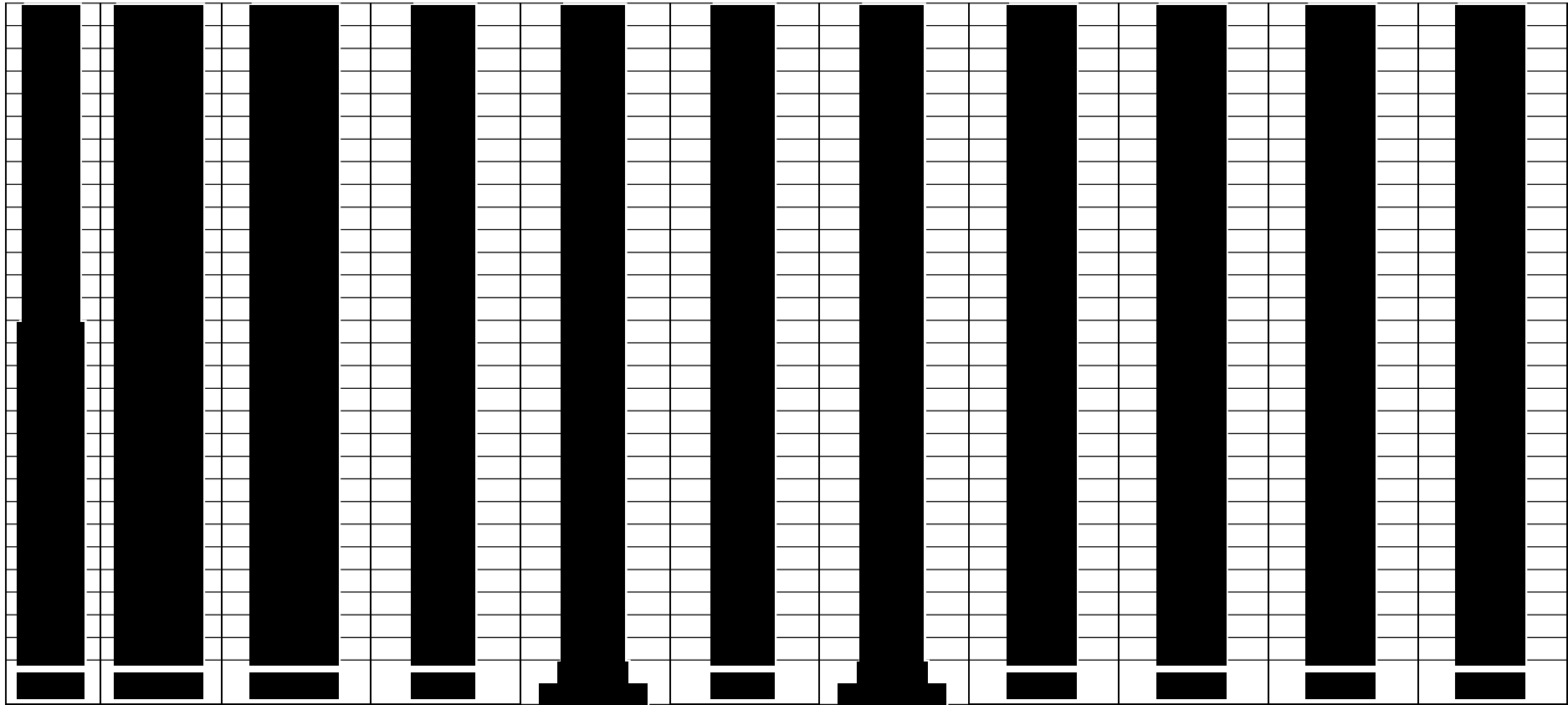






Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.





## 12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

**Tabela 31. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.**

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
<b>§ 2.</b>	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	Styczeń 2024
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 stycznia 2024
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje: styczeń 2024
<b>§ 5. ust 1.</b>	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
<b>pkt 1</b>	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>pkt 3</b>	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
<b>§ 5. ust 2.</b>	<b>Czy analiza podstawowa zawiera:</b>			
<b>pkt 1 lit a</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 24	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 1 lit b</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 24	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?</li> </ul>	TAK	Tabela 24; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?</li> </ul>	TAK	Tabela 24.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?</li> </ul>	TAK	Tabela 24.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 23.	-
<b>pkt 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 23.	-
<b>pkt 7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem</li> </ul>	TAK	Tabela 24.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
<b>§ 5. ust 4.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?</li> </ul>	TAK	Tabela 24.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 6.</b>	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?			
<b>§ 5. ust 7.</b>	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>§ 5. ust 8.</b>	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 9.</b>	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	<b>Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:</b>			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?</li> </ul>	TAK	Tabela 27., Tabela 28	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Tabela 26.	-



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??</li> </ul>	TAK	Rysunek 21.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Rysunek 20.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia	TAK	Rozdział 2.2.	-

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?			
<b>§ 8.</b>	Czy analiza zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 9.	
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
<b>Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>AWA</b>	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentek?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>AWA</b>	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>AWA</b>	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
<b>AWA</b>	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>AWA</b>	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
<b>AWA</b>	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>AWA</b>	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
<b>Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>4. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
<b>4. W.AOTM</b>	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
<b>4.2. W.AOTM</b>	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza ekonomiczna.



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
<b>4.4.1. W.AOTM</b>	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
<b>4.4.4. W.AOTM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4.4. W.AOTM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
<b>4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności	TAK	Rozdział 2.4.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?			
<b>4.6. W.AOTM</b>	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
<b>4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
<b>4.7. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
<b>4.8. W.AOTM</b>	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia	TAK	Rozdział 12.3.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	danych dołączono do raportu jako załączniki?			
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.11. W.AOTM</b>	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i> )?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
<b>4.12.1. W.AOTM</b>	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
<b>4.13. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

<sup>a</sup> fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

<sup>b</sup> numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiającą identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.