



IGNORANTIA NOCET

Talzenna[®] (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA sp. z o. o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Pfizer Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 03.10.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 3 października 2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.49.2024.2.DPM z dnia 27 sierpnia 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 24 maja 2024 r.

| Autorzy | Wykonywane zadania |
|---------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; |
| | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych |
| | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych |



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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Indeks skrótów | 6 |
| Streszczenie | 9 |
| 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej..... | 16 |
| 2. Strategia analityczna..... | 17 |
| 3. Perspektywa | 17 |
| 4. Technika analityczna..... | 17 |
| 5. Modelowanie..... | 18 |
| 5.1. Struktura modelu..... | 19 |
|  | 20 |
|  | 22 |
| 5.4. Jakość życia w modelu..... | 25 |
| 5.5. Horyzont czasowy w modelu | 27 |
| 5.6. Dyskontowanie..... | 29 |
| 6. Analiza kosztów..... | 30 |
| 6.1. Koszt leków..... | 30 |
| 6.1.1. Dawkowanie leków..... | 31 |
| 6.1.2. Ceny leków | 32 |
| 6.2. Koszty leków stosowanych w kolejnych liniach | 35 |
| 6.3. Intensywność dawki | 37 |
| 6.4. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia..... | 38 |

| | |
|---|------------|
| 6.5. Koszty przepisania i podania leków..... | 39 |
| 6.6. Koszty monitorowania przebiegu choroby | 39 |
| 6.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | 40 |
| 6.8. Koszt leczenia paliatywnego | 42 |
| 6.9. Podsumowanie kosztów różniących..... | 43 |
| 7. Założenia i dane wejściowe | 45 |
| 8. Wyniki analizy | 54 |
| 8.1. Analiza kosztów-użyteczności | 54 |
| 9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości..... | 57 |
| 9.1. Analiza wartości skrajnych | 58 |
| 10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości..... | 104 |
| 10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej..... | 105 |
| 10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) | 106 |
| 11. Walidacja modelu | 110 |
| 11.1. Walidacja wewnętrzna..... | 110 |
| 11.2. Walidacja konwergencji..... | 114 |
| 11.3. Walidacja zewnętrzna | 114 |
| 12. Ograniczenia..... | 114 |
| 13. Podsumowanie i wnioski końcowe | 115 |
| 14. Dyskusja | 116 |
| 15. Załączniki | 117 |

| | |
|--|------------|
| 15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych | 117 |
| 15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych | 117 |
| 15.1.2. Strategia wyszukiwania | 117 |
| 15.1.3. Selekcja badań..... | 118 |
| 15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy | 121 |
| 15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych | 121 |
| 15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą | 123 |
| 15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych..... | 124 |
| 15.2.2. Strategia wyszukiwania | 124 |
| 15.2.3. Selekcja badań..... | 125 |
| 15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy | 127 |
| 15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych..... | 127 |
| 15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 128 |
| 16. Spis tabel | 131 |
| 17. Spis rysunków | 135 |
| 18. Bibliografia..... | 136 |

Indeks skrótów

| Skrót | Rozwinięcie |
|--------|---|
| AE | ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane |
| ABI | Octan abirateronu |
| AIC | ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike |
| AKL | analiza kliniczna |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AWA | analiza weryfikacyjna AOTMiT |
| AWW | analiza wrażliwości wielokierunkowa |
| b.d. | brak danych |
| BIC | ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne |
| BSA | ang. <i>body surface area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą |
| BSC | ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna |
| CCA | ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji |
| CEA | ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności |
| CEAC | ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności |
| CUA | ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności |
| CUR | ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności |
| DDD | ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku |
| DOC | docetaksel |
| EAN | ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy |
| ECOG | ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według <i>Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej</i> pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową |
| EMA | ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA |
| ENZ | enzalutamid |
| EQ-5D | ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach |
| EUR | euro |
| FDA | ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków |
| GBP | ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie |
| HR | ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu |
| HTA | ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych |
| i.v. | łac. <i>intravenous</i> – dożylnie |
| ICER | ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności |

| Skrót | Rozwinięcie |
|-----------|---|
| ICUR | ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności |
| IS | istotność statystyczna |
| JGP | Jednolite Grupy Pacjentów |
| KAB | kabazytaksel |
| KM | Kaplana-Meiera |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| LY | ang. <i>life years</i> – zyskane lata życia |
| m.c. | masa ciała |
| MRI | ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego |
| MZ | Minister Zdrowia |
| n | liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie |
| N | liczba chorych w grupie |
| n/d | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| NMA | ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa |
| OR | ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans |
| ORR | ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie |
| OS | ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego |
| p.o. | łac. <i>per os</i> – doustnie |
| PD / PROG | ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby |
| PFS | ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby |
| PICOS | ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PL | program lekowy |
| PLC | placebo |
| PLN | polski złoty |
| PRISMA | ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz |
| QALY | ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość |
| QoL | ang. <i>quality of life</i> – jakość życia |
| R&D | ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój |
| RD | ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka |
| RSA | ang. <i>risk sharing agreement</i> – umowa podziału ryzyka |
| RSS | ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka |
| RT | radioterapia |

| Skrót | Rozwinięcie |
|-------|--|
| s.c. | łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice |
| SD | ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby |
| sd | ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe |
| TALA | talazoparyb |
| TK | tomografia komputerowa |
| WHO | ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia |

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce talazoparybu (Talzenna®) stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem w leczeniu dorosłych chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, niekwalifikujących się do chemioterapii, u których występują mutacje w genach naprawy rekombinacji homologicznej (HRR).

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Stosowanie talazoparybu ma na celu wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz wydłużenie przeżycia wolnego od progresji, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

METODYKA

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

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie talazoparyb stosowany w skojarzeniu z enzalutamidem porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. octanem abirateronu oraz enzalutamidem.

Do oceny opłacalności stosowania talazoparybu stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem względem powyższych komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następującego badania klinicznego: *TALAPRO-2*, przy pomocy których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z enzalutamidem oraz wyniki analizy MAIC przy pomocy, której pośrednio porównano wnioskowaną technologię z octanem abirateronu.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia, koszty przepisania i podania leku, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia paliatywnego.

Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

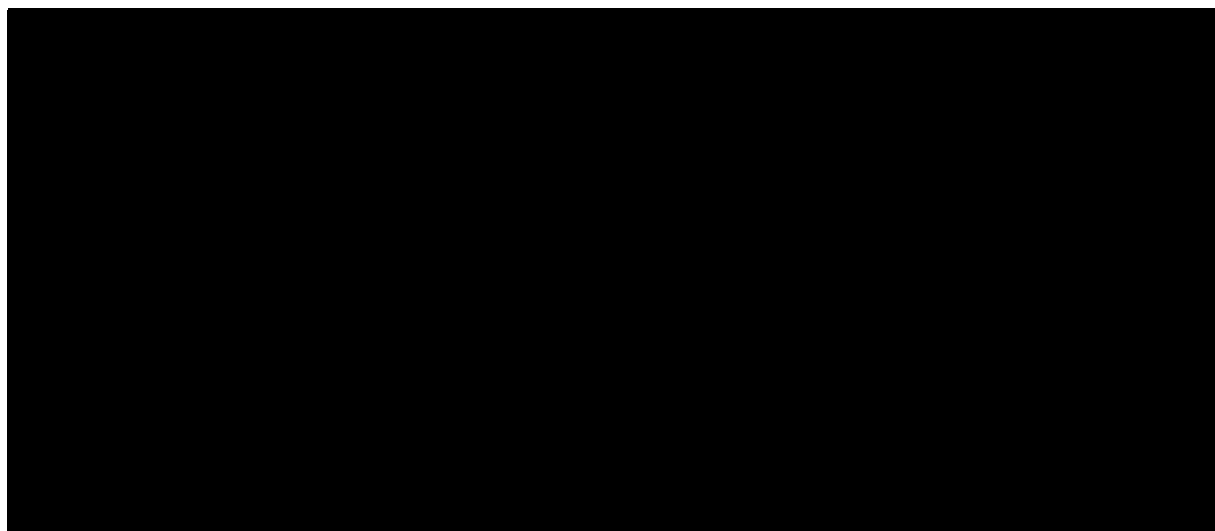
Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

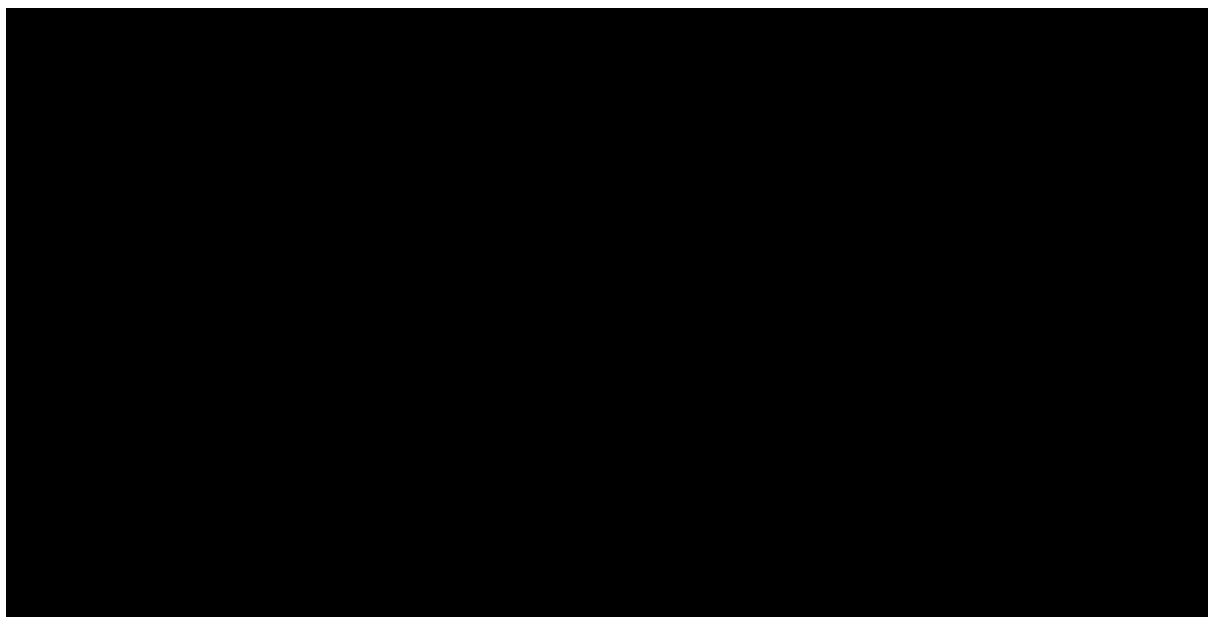
W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej dla TALA+ENZ vs ENZ

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

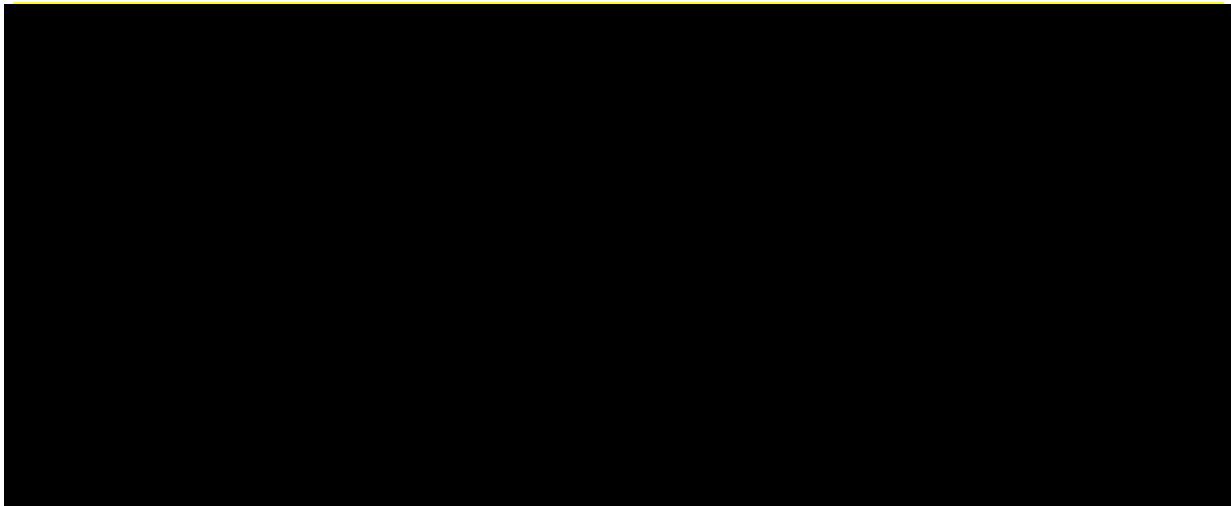




Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

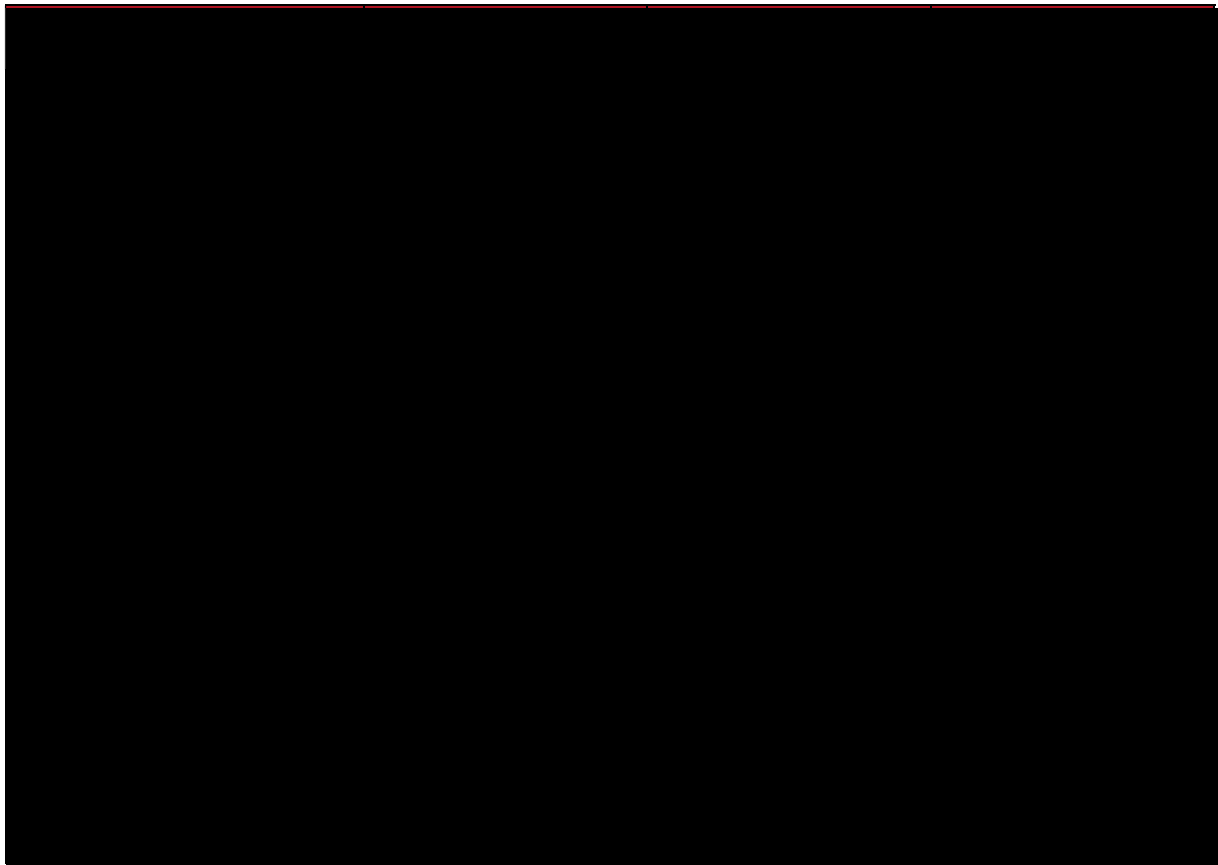
| Kategoria wynikowa | TALA+ENZ | ENZ | Wartość inkrementalna |
|---|------------|------------|-----------------------|
| Wynik zdrowotny | | | |
| Całkowita wartość QALY | 2,60 | 1,90 | 0,70 |
| Koszty różniące (PLN) | | | |
| Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego | 514 988,34 | 227 272,08 | 287 716,26 |
| Całkowity koszt różniący w perspektywie wspólnej | 515 462,06 | 228 005,46 | 287 456,60 |
| ICUR | | | |
| Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie płatnika publicznego | 411 329,04 | | |
| Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie wspólnej | 410 957,82 | | |
| Cena progowa (PLN) | | | |
| Progowa cena zbytu netto leku Talzenna® 0,25 mg w perspektywie płatnika publicznego | 1 134,23 | | |
| Progowa cena zbytu netto leku Talzenna® 0,1 mg w perspektywie płatnika publicznego | 453,69 | | |
| Progowa cena zbytu netto leku Talzenna® 0,25 mg w perspektywie wspólnej | 1 139,70 | | |

| Kategoria wynikowa | TALA+ENZ | ENZ | Wartość inkrementalna |
|--|----------|--------|-----------------------|
| Progowa cena zbytu netto leku Talzenna® 0,1 mg w perspektywie wspólnej | | 455,88 | |



Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej dla TALA+ENZ vs ABI


Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS






Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

| Kategoria wynikowa | TALA+ENZ | ABI | Wartość inkrementalna |
|---|--------------|-----------|-----------------------|
| Wynik zdrowotny | | | |
| Całkowita wartość QALY | 2,60 | 1,72 | 0,89 |
| Koszty różniące (PLN) | | | |
| Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego | 514 988,34 | 98 489,32 | 416 499,02 |
| Całkowity koszt różniący w perspektywie wspólnej | 515 462,06 | 99 300,77 | 416 161,29 |
| ICUR | | | |
| Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie płatnika publicznego | 469 925,60 | | |
| Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie wspólnej | 469 544,55 | | |
| Cena progowa (PLN) | | | |
| Progowa cena zbytu netto leku Talzenna® 0,25 mg w perspektywie płatnika publicznego | Nie istnieje | | |
| Progowa cena zbytu netto leku Talzenna® 0,1 mg w perspektywie płatnika publicznego | Nie istnieje | | |
| Progowa cena zbytu netto leku Talzenna® 0,25 mg w perspektywie wspólnej | Nie istnieje | | |
| Progowa cena zbytu netto leku Talzenna® 0,1 mg w perspektywie wspólnej | Nie istnieje | | |

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Zastosowanie TALA+ENZ związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych. 

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy leku enzalutamidu i octanu abirateronu teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Talzenna®.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem, finansowanie talazoparybu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny gotowy jest obniżyć koszt terapii lekiem w ramach umowy podziału ryzyka (RSS) do poziomu akceptowalnego przez płatnika publicznego zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Finansowanie talazoparybu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu choroby przerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego oraz przyczyni się do poprawy

zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce talazoparyb (Talzenna®) w stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem w leczeniu dorosłych chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, niekwalifikujących się do chemioterapii, u których występują mutacje w genach naprawy rekombinacji homologicznej (*HRR*).

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

| | |
|--------------|--|
| POPULACJA | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, niekwalifikujących się do chemioterapii, u których występują mutacje w genach naprawy rekombinacji homologicznej (<i>HRR</i>). |
| INTERWENCJA | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Talazoparyb+enzalutamid (TALA+ENZ) |
| KOMPARATORZY | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ enzalutamid (ENZ), ⊗ abirateron (ABI). |
| WYNIKI | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN) ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą <ul style="list-style-type: none"> ⊗ lata życia skorygowane o jakość. |

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

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania dla TALA+ENZ względem ENZ oraz ABI stosowanych w Polsce w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii, u których występują mutacje w genach naprawy rekombinacji homologicznej (HRR). Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

4. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W

ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono randomizowane badanie kliniczne wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym (enzalutamidem) w danym wskazaniu stąd uznano, **że nie zachodzą okoliczności wynikające z art. 13.**

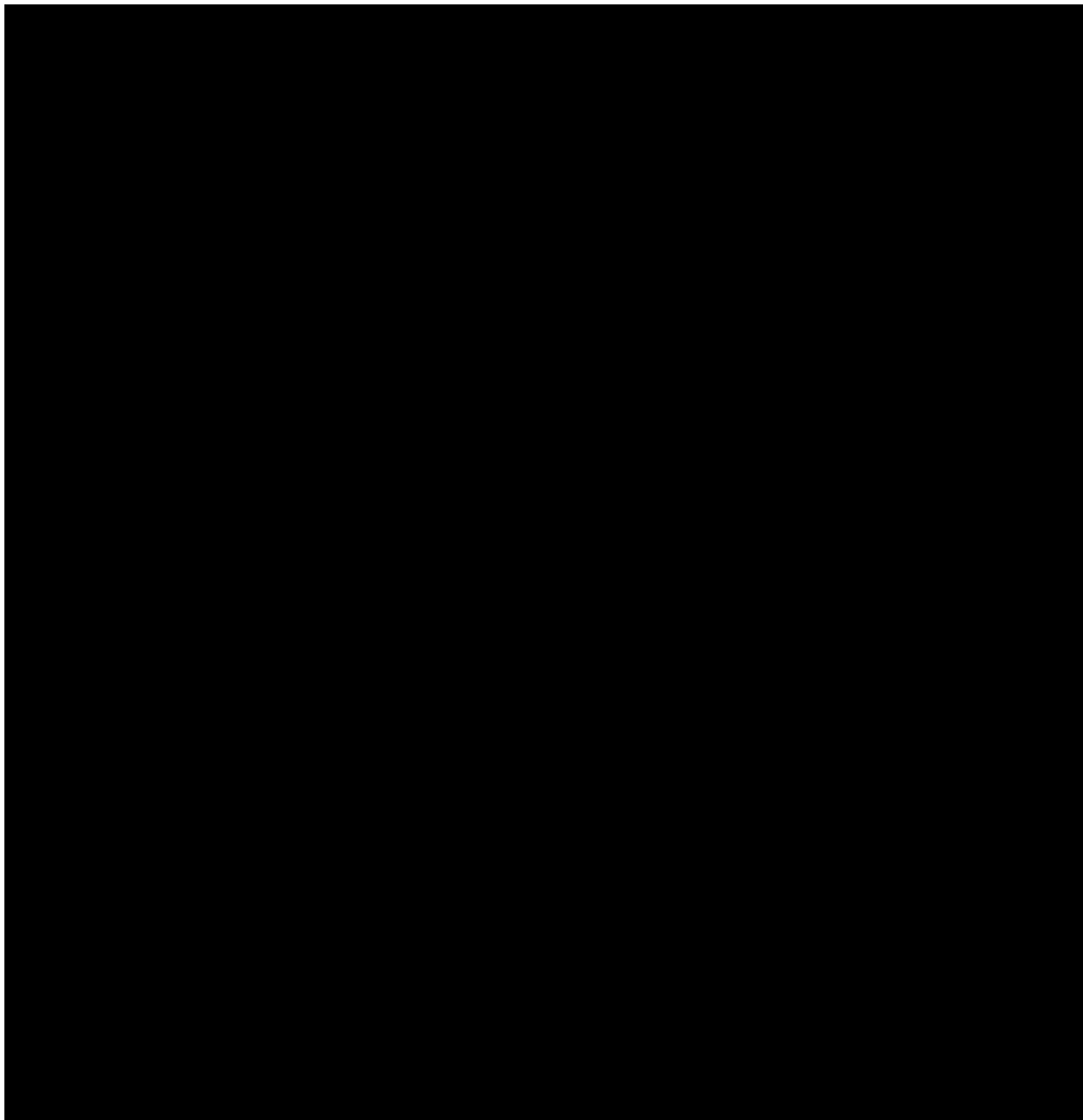
Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 63 460 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **190 380 PLN**.

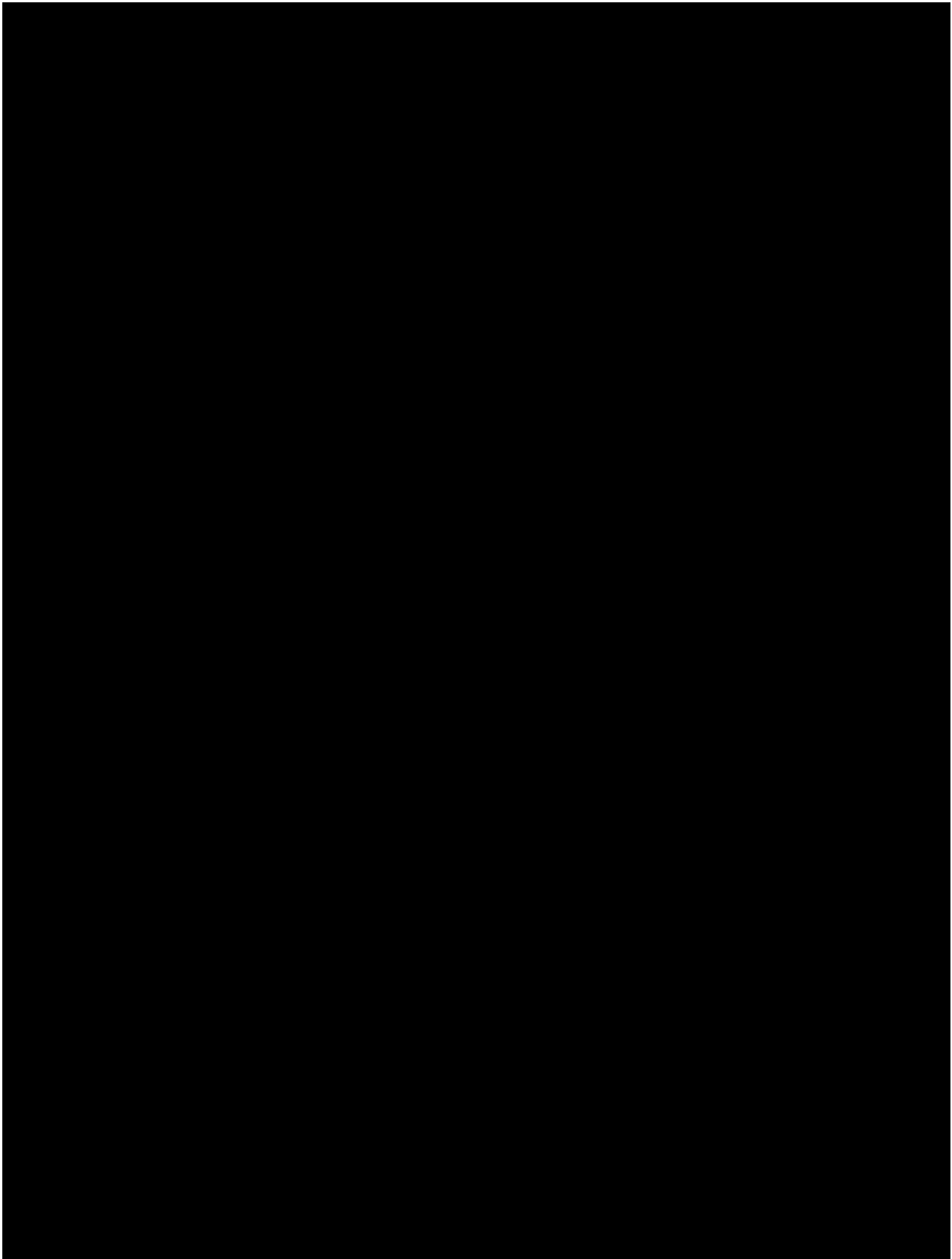
5. Modelowanie

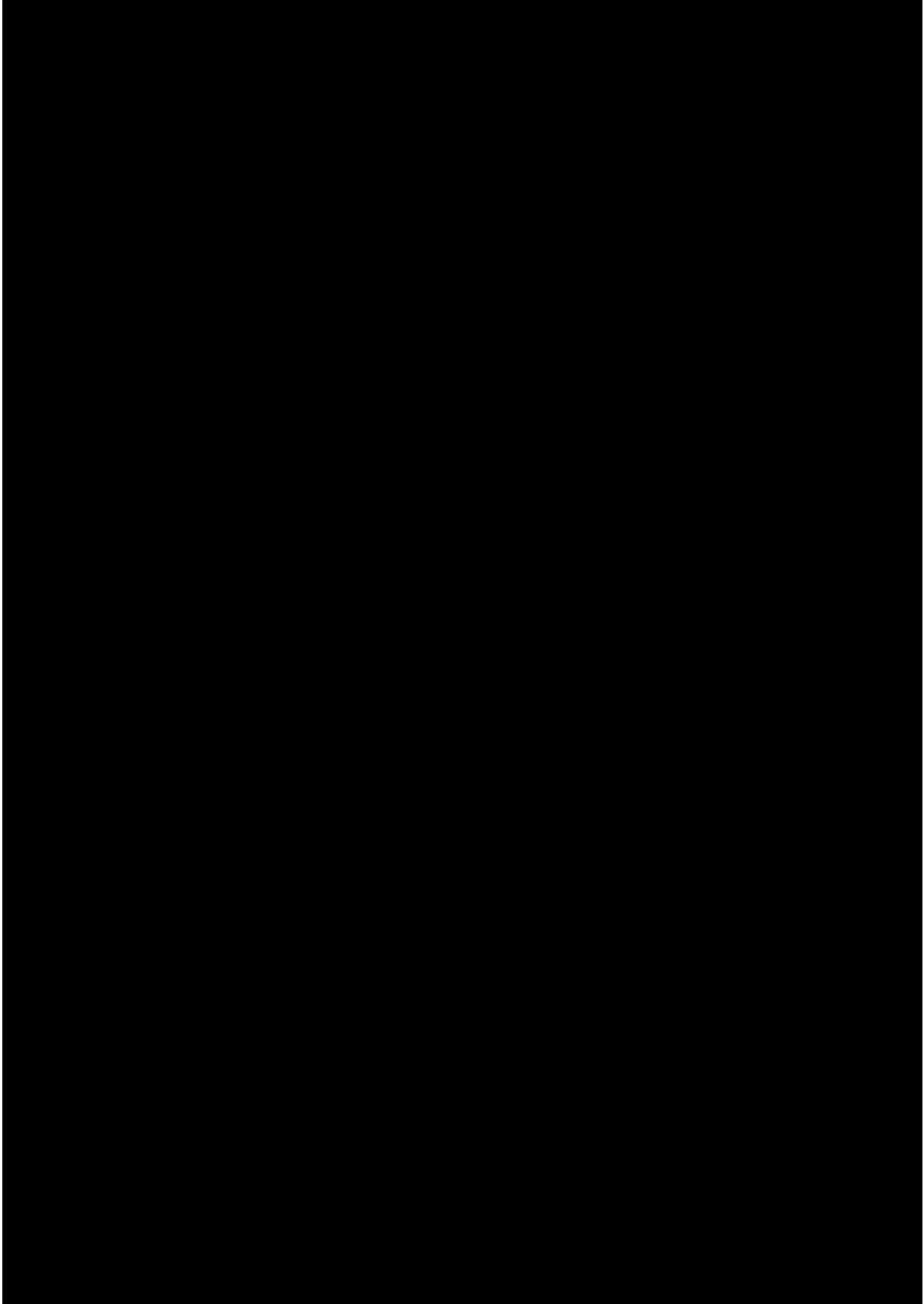
W celu porównania opłacalności stosowania TALA+ENZ vs ENZ/ABI w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby oraz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

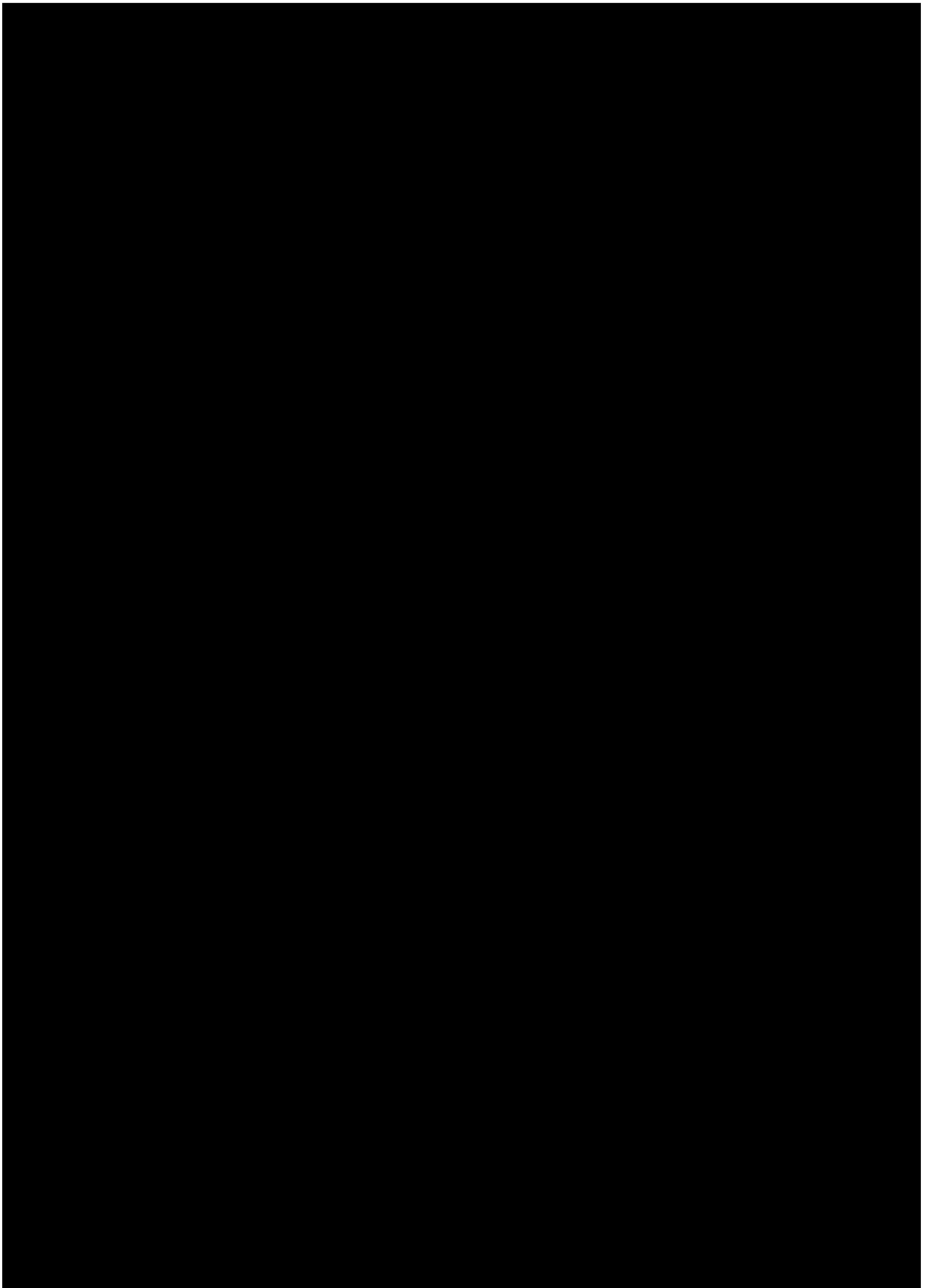
5.1. Struktura modelu

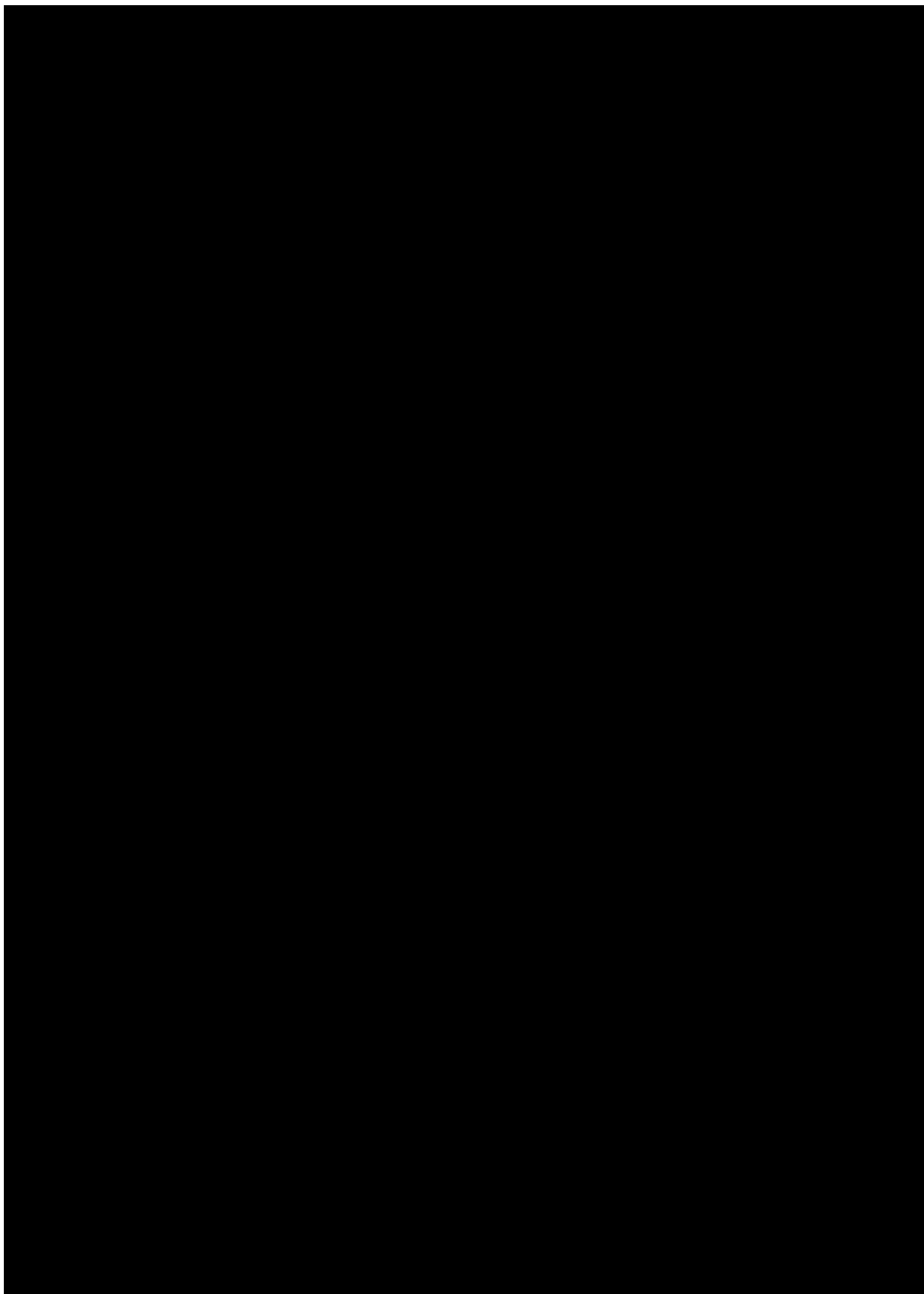
Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu). Model wykonano w dożywotnim (20-letnim) horyzoncie czasowym. Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

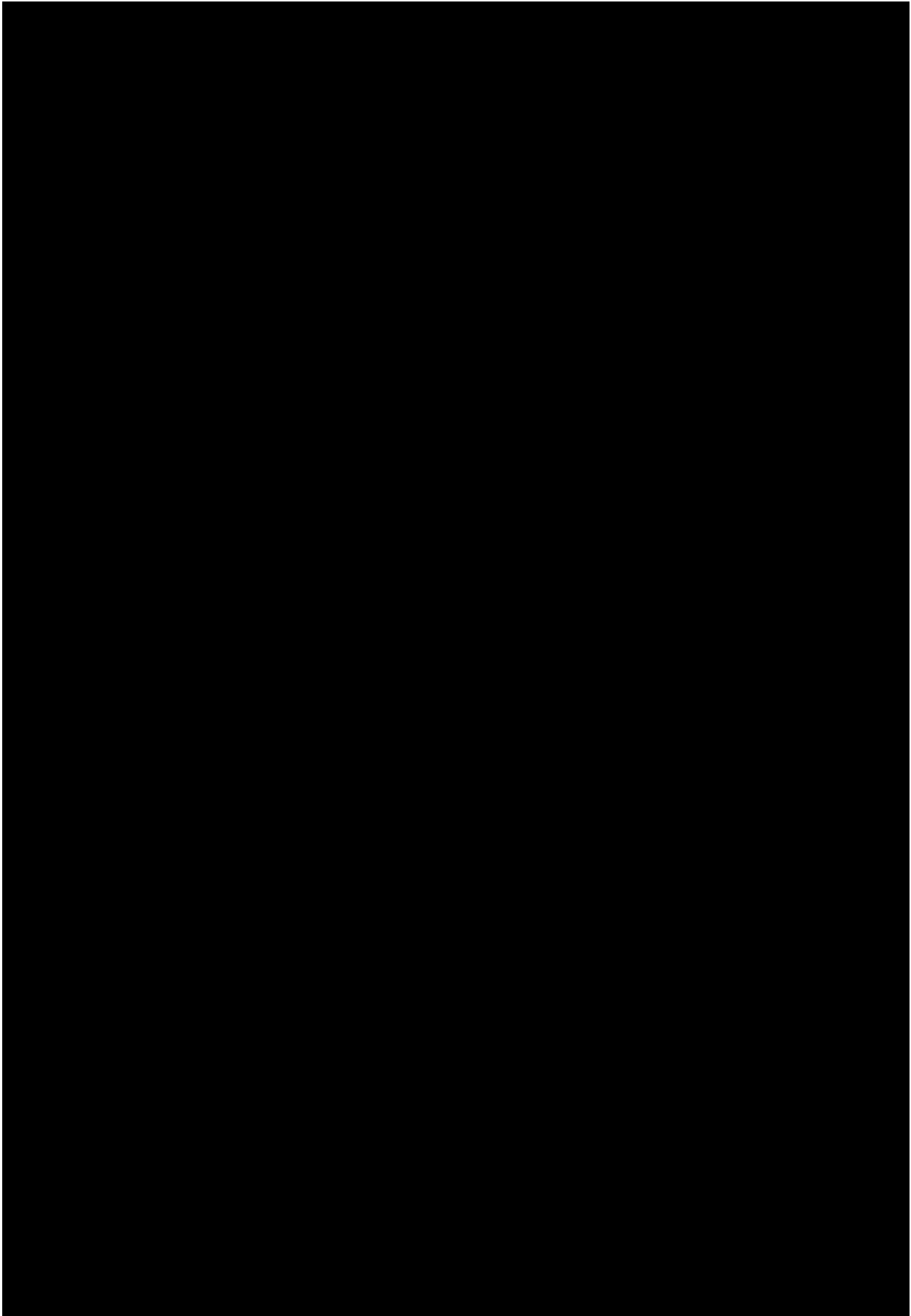










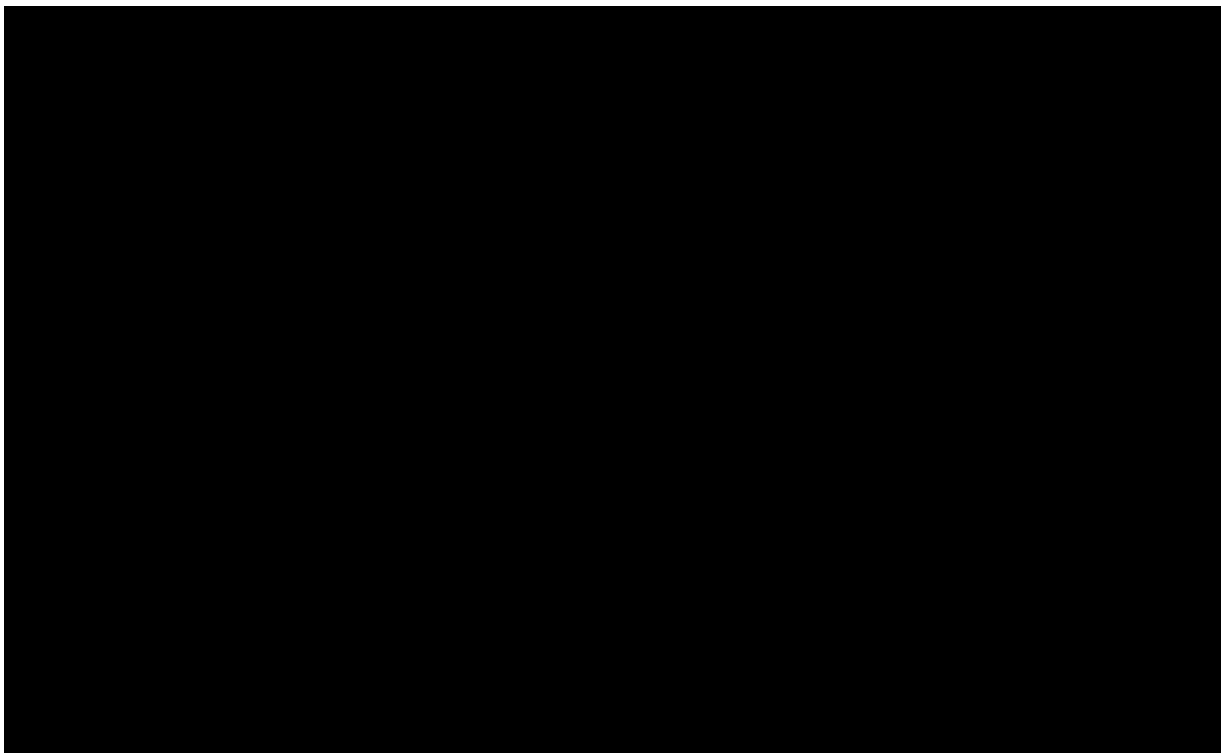


5.4. Jakość życia w modelu

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

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

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



Następnie dla chorych po progresji, w obu wariantach, przyjęto wartość użyteczności z raportu NICE dla enzalutamidu [NICE 2015a], opisanego jako stan po progresji 1 i oszacowanego za pomocą średniej ważonej z wartości z 2 publikacji (Wolff 2012; Diels 2015), w których oceniano jakość życia osób, które były w trakcie chemioterapii, które przeszły wcześniej chemioterapię oraz u których występowały hormony z przerzutami nawrót raka prostaty. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych. Wartość użyteczności w okresie opieki paliatywnej również zebrano z publikacji NICE 2015a.

Tabela 6.
Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu

| Stan zdrowia | Użyteczność | Źródło |
|--------------------|-------------|--------|
| Analiza podstawowa | | |
| [Redacted content] | | |

| Stan zdrowia | Użyteczność | Źródło |
|--------------------------------------|-------------|------------|
| PD | 0,658 | NICE 2015a |
| Opieka paliatywna | 0,500 | NICE 2015a |
| Wariant 1 analizy scenariuszy | | |
| PD | 0,658 | NICE 2015a |
| Opieka paliatywna | 0,500 | NICE 2015a |

Dodatkowo, w modelu uwzględniono obniżki użyteczności związane z występowaniem działań niepożądanych.

Tabela 7.
Obniżki użyteczności związane z działaniami niepożądanymi

| Działanie niepożądane | Wartość obniżki użyteczności | Czas trwania (dni) | Źródło |
|-------------------------------------|------------------------------|--------------------|---|
| Anemia/niedokrwistość | -0,120 | 10,50 | NICE 2015a, (Tabela B62) |
| Astenia/Zmęczenie | -0,130 | 91,25 | NICE 2015a, (Tabela B62) |
| Ból pleców | -0,070 | 10,50 | NICE 2015a, (Tabela B62) |
| Upadek | -0,069 | 10,50 | NICE 2019 (Tabela 23) |
| Nadciśnienie | -0,150 | 10,50 | NICE 2015a (Tabela B62) |
| Infekcja | -0,195 | 7,00 | NICE 2015b (Tabela 126) |
| Leukopenia | -0,090 | 91,25 | NICE 2015a (strona 346, 352), |
| Limfocytopenia | -0,065 | 15,50 | NICE 2023 (Tabela 46) |
| Mdłości | -0,150 | 10,50 | NICE 2015a (Tabela B62) |
| Neutropenia | -0,090 | 10,50 | NICE 2015a (Tabela B62) |
| Trombocytopenia | -0,066 | 7,00 | Diaby 2016 (Tabela 3 Supplemental Material) |
| Żyłne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe | -0,190 | 7,00 | NICE 2015b (Tabela 126) |

5.5. Horyzont czasowy w modelu

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

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie 20-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowaną w modelu krzywą OS. Oceniono, że krzywe przeżycia dla rozpatrywanych technologii są wygasające dla długości projekcji bliskiej 240 cyklom, w związku z czym przyjęto czas modelowania równy 240 cyklom, co przekłada się na 20-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni).

Wobec powyższego przyjęcie 20-letniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się uzasadnione.

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

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [*Orlewska 1999, Drummond 2003*].

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

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

Podsumowując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

5.6. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

6. Analiza kosztów

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

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

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

- ⊗ koszty leków (podawanych w pierwszej i w drugiej linii leczenia);
- ⊗ koszty przepisania i podania leków;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ koszty leczenia paliatywnego.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

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

6.1. Koszt leków

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

6.1.1. Dawkowanie leków

TALAZOPARYB

Produkt leczniczy Talzenna® w skojarzeniu z enzalutamidem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC, ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana. Dodatkowo, wnioskowane wskazanie zostało ograniczone zapisami Programu lekowego do obecności mutacji HRR.

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Talzenna®* i określono, że zalecana dawka to 0,5 mg talazoparybu w skojarzeniu ze 160 mg enzalutamidu raz na dobę. Leczenie należy prowadzić, dopóki nie wystąpi progresja choroby albo nieakceptowalne objawy toksyczności. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

ENZALUTAMID

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xtandi™* określono, że enzalutamid podawany jest w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej 160 mg (cztery tabletki powlekane po 40 mg).

OCTAN ABIRATERONU

Na podstawie *ChPL Abiraterone Sandoz®* określono, że zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1 000 mg przyjmowane raz na dobę. Zgodnie z ChPL Zytiga, abirateron należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

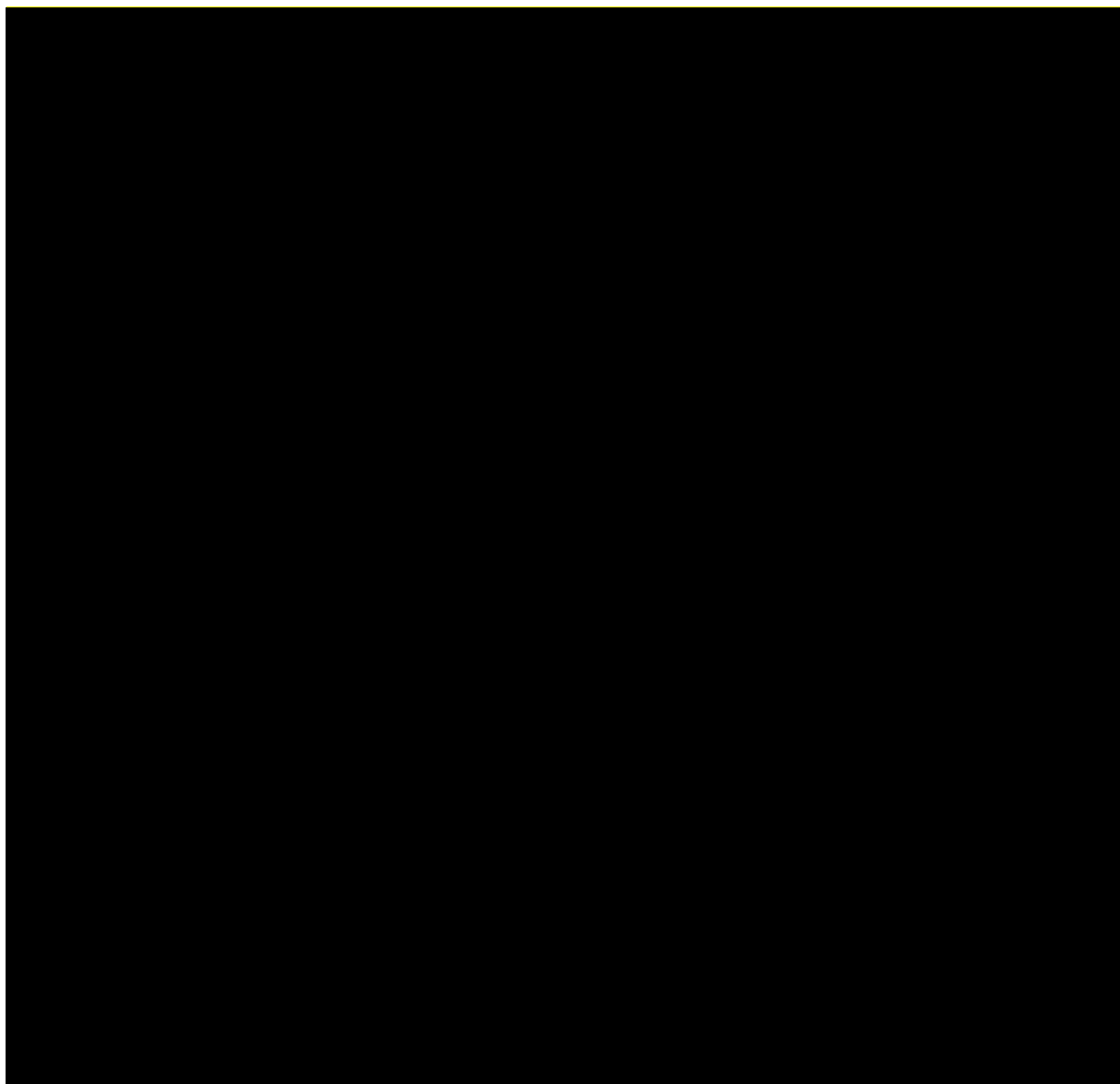
Tabela 8.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

| Substancja | Średnia dzienna dawka leku (mg) |
|---------------------------------|---------------------------------|
| Enzalutamid | 160,00 |
| Abirateroni acetat | 1 000,00 |
| Prednizon (w skojarzeniu z ABI) | 10,0 |
| Talazoparyb | 0,5 |

6.1.2. Ceny leków

TALAZOPARYB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. W związku z tym przyjęto, że produkt Talzenna® 0,1 mg będzie wyznaczał podstawę limitu w grupie.



ENZALUTAMID I OCTAN ABIRATERONU

Enzalutamid i octan abirateronu są obecnie finansowane w programie lekowym i wydawane jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10.). Natomiast mając na uwadze konserwatywne założenie dotyczące cen komparatorów, w analizie podstawowej uwzględniono ceny leków z danych NFZ [Sprawozdania NFZ, Komunikaty DGL] i przedstawiono w Tabela 12.

Tabela 10.
Ceny wszystkich prezentacji leków ENZ i ABI na Wykazie leków refundowanych (PLN)

| Substancja | Prezentacja | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto |
|--------------------|--|------------------|---------------------|---------------------|
| Abirateroni acetat | Abiral, tabl. powł., 500 mg | 3000,00 | 3240,00 | 3434,40 |
| Abirateroni acetat | Abiraterone Accord, tabl. powł., 500 mg | 3150,00 | 3402,00 | 3606,12 |
| Abirateroni acetat | Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powł., 250 mg | 3150,00 | 3402,00 | 3606,12 |
| Abirateroni acetat | Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powł., 500 mg | 3150,00 | 3402,00 | 3606,12 |
| Abirateroni acetat | Abiraterone Glenmark, tabl. powł., 500 mg | 3150,00 | 3402,00 | 3606,12 |
| Abirateroni acetat | Abiraterone Krka, tabl. powł., 500 mg | 3100,00 | 3348,00 | 3548,88 |
| Abirateroni acetat | Abiraterone Pharmascience, tabl. powł., 500 mg | 3100,00 | 3348,00 | 3548,88 |
| Abirateroni acetat | Abiraterone Richter, tabl. powł., 500 mg | 3150,00 | 3402,00 | 3606,12 |
| Abirateroni acetat | Abiraterone Sandoz, tabl. powł., 1000 mg | 3000,00 | 3240,00 | 3434,40 |
| Abirateroni acetat | Abiraterone Sandoz, tabl. powł., 500 mg | 3000,00 | 3240,00 | 3434,40 |
| Abirateroni acetat | Abiraterone STADA, tabl. powł., 500 mg | 3100,00 | 3348,00 | 3548,88 |

| Substancja | Prezentacja | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto |
|--------------------|--|------------------|---------------------|---------------------|
| Abirateroni acetat | Abiraterone Vipharm, tabl. powł., 500 mg | 3100,00 | 3348,00 | 3548,88 |
| Abirateroni acetat | Grumabix, tabl. powł., 500 mg | 2900,00 | 3132,00 | 3319,92 |
| Abirateronum | Abiraterone Zentiva, tabl. powł., 500 mg | 3208,00 | 3464,64 | 3672,52 |
| Abirateronum | Zytiga, tabl. powł., 500 mg | 9300,00 | 10044,00 | 10646,64 |
| Enzalutamidum | Xtandi, tabl. powł., 40 mg | 9234,00 | 9972,72 | 10571,08 |

PREDNIZON

Prednizon jest obecnie finansowany w ramach Wykazu leków refundowanych. Koszt prednizonu oszacowano na poziomie podstawy limitu grupy limitowej.

Tabela 11.
Koszt prednizonu uwzględniony w analizie (PLN)

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka | Zawartość opakowania | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania |
|-------------------|-----------------------|----------------------|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|
| Prednisonum | Encorton, tabl., 5 mg | 100 szt. | 26,00 | 28,08 | 29,76 | 37,57 | 37,57 |

Poniżej przedstawiono podsumowanie kosztów leków stosowanych na pierwszej linii leczenia:

Tabela 12.
Koszty za 1 mg substancji TALA, ENZ i ABI uwzględnione w analizie (PLN)

| Substancja | Koszt za 1 mg | Źródło |
|---------------------------------|---------------|---------------------------|
| ENZ | 1,91 | Sprawozdania NFZ |
| ABI | 0,03 | Komunikat DGL |
| Prednizon (w skojarzeniu z ABI) | 0,08 | Wykaz leków refundowanych |

6.2. Koszty leków stosowanych w kolejnych liniach

Wnioskowane wskazanie dotyczy dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację (mCRPC), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana. W analizie uwzględniono, że stan chorych może ulec poprawie i na drugiej linii leczenia mogą zastosować docetaksel lub kabazytaksel.

KOSZT DOCETAKSELU

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

Tabela 13.

Koszt docetakselu uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)

| Substancja | Koszt 1 mg (PLN) |
|------------|------------------|
| Docetaksel | 0,82 |

Docetaksel w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami podawany jest w dawce 75 mg/m² raz na trzy tygodnie. Równocześnie podaje się doustnie 5 mg prednizonu lub prednizolonu dwa razy na dobę. Charakterystykę kosztową prednizonu przedstawiono w rozdziale 6.1.2.

Zgodnie z *ChPL Docetaxel Pharmaki Generics* w przypadku opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, jeśli równocześnie podawane są prednizon lub prednizolon, zalecany schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu.

Deksametazon jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych*. Koszt prednizonu oszacowano na poziomie podstawy limitu grupy limitowej, tj.

Tabela 14.

Koszt deksametazonu uwzględniony w analizie (PLN)

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka | Zawartość opakowania | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania |
|-------------------|----------------------|----------------------|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|
|-------------------|----------------------|----------------------|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|

| | | | | | | | |
|----------------|---------------------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Dexamethasonum | Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg | 20 szt. | 46,78 | 50,52 | 53,56 | 64,27 | 64,27 |
|----------------|---------------------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|

KOSZT KABAZYTAKSELU

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

Tabela 15.
Charakterystyka kosztowa kabazytakselu (PLN)

| Substancja | Koszt 1 mg (PLN) |
|--------------|------------------|
| Kabazytaksel | 57,22 |

Zgodnie z Programem lekowym leczenia raka gruczołu krokowego oraz ChPL Cabazitaxel EVER Pharma® zalecana dawka kabazytakselu w leczeniu dorosłych chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel, wynosi 25 mg/m² pc., podawana w 1-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg, podawanym codziennie podczas leczenia. Charakterystykę kosztową prednizonu przedstawiono w rozdziale 6.1.2.

Premedykacja:

w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji nadwrażliwości, zalecany schemat premedykacji powinien być wykonany przynajmniej 30 minut przed każdym podaniem leku kabazytaksel poprzez dożylnie podanie następujących produktów leczniczych:

- a) lek przeciwhistaminowy (5 mg dekschlorfenyraminy lub 25 mg difenhydraminy albo lek o równoważnej sile działania),
- b) kortykosteroid (8 mg deksametazonu albo lek o równoważnej sile działania) oraz antagonistą receptora H₂ (ranitydyna albo lek o równoważnej sile działania).

Ze względu na brak refundacji części wskazanych substancji, w analizie uwzględniono koszty następujących refundowanych substancji: Thiethylperazinum (Lek przeciwhistaminowy o działaniu przeciwwymiotnym), Dexamethasonum, Famotidinum (antagonista receptora H₂). Poniżej przedstawiono charakterystykę kosztową na poziomie podstaw limitu:

Tabela 16.
Koszt leków stosowanych w ramach premedykacji KAB uwzględniony w analizie (PLN)

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka | Zawartość opakowania | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania |
|-------------------|---------------------------------|----------------------|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|
| Dexamethasonum | Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg | 20 szt. | 46,78 | 50,52 | 53,56 | 64,27 | 64,27 |
| Thiethylperazinum | Torecan, tabl. powł., 6.5 mg | 50 szt. | 17,00 | 18,36 | 19,46 | 25,68 | 25,68 |
| Famotidinum | Famogast, tabl. powł., 40 mg | 60 szt. | 17,11 | 18,48 | 19,59 | 25,84 | 25,84 |

Czas trwania kolejnej linii leczenia oszacowano jako średni czas trwania terapii ważony udziałami. W publikacji *Tannock 2004* u pacjentów z zaawansowanym, opornym na hormony rakiem prostaty średni czas leczenia docetakselem wynosił 9,5 cykli. Zakładając 3 tygodniowy cykl pomiędzy podaniami, 9,5 cykli równa się 25,5 tygodniom, tj. 5,9 miesiąca. W badaniu *de Wit 2019* podano, że mediana czasu trwania leczenia kabazytakselem w badaniu klinicznym CARD u pacjentów z mCRPC, którzy byli wcześniej leczeni docetakselem, u których wystąpiła progresja w ciągu 12 miesięcy podczas przyjmowania ABI lub ENZA, wyniosła 22 tygodnie, tj. 5,1 miesiąca. Udział chorych stosujących DOC i KAB na kolejnej linii leczenia opracowano na podstawie danych z badania klinicznego TALAPRO-2 dotyczących informacji jakie terapie chorzy stosowali w kolejnej linii. Do oszacowań wybrano jedynie terapie, które mogłyby być stosowane w polskiej praktyce, tj. DOC i KAB.

Tabela 17.
Rozkład terapii w 2. linii leczenia i czas jej trwania w zależności od terapii stosowanej na pierwszej linii

| Terapia na 2. linii | Terapia na 1. linii | | |
|---|---------------------|--------------|--------------|
| | TALA+ENZ | ENZ | ABI |
| DOC | 69% | 71% | 71% |
| KAB | 31% | 29% | 29% |
| Średni czas trwania terapii na 2. Linii | 5,6 miesięcy | 5,6 miesięcy | 5,6 miesięcy |

Dla ABI przyjęto taki sam rozkład jak dla ENZ.

6.3. Intensywność dawki

W analizie uwzględniono prawdopodobieństwo otrzymania planowej dawki po rozpoczęciu leczenia. Odsetek ten opiera się na tzw. względnej intensywności dawki (RDI, ang *relative*

dose intensity), określonej w planie analizy statystycznej jako „stosunek rzeczywistej intensywności dawki do planowanej intensywności dawki wyrażony w %”.

Tabela 18.
Odsetek RDI uwzględniony w analizie

| Substancja | Wartość RDI | Źródło |
|------------|-------------|--|
| ABI | 100,00% | Mediana RDI dla ABI z ramienia NIRA+ABI+PRED z badania MAGNITUDE |
| DOC | 93,00% | Brak danych w ChPL. W publikacji <i>Tannock 2013</i> przedstawiono wyniki badania VENICE, w którym porównywano aflibercept z docetakselem i prednizonem w leczeniu mCRPC. W streszczeniu przedstawiono, że mediana względnej intensywności dawki wyniosła > 93% dla afliberceptu, placebo i docetakselu; źródło nie podało oddzielnych wartości dla każdego leku, dlatego przyjęto, że mediana względnej intensywności dawki dla docetakselu wynosi 93%. |
| KAB | 93,00% | Założenie jak DOC |

6.4. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

W analizie w związku z tym, że leczenie chorych w analizowanym wskazaniu za pomocą TALA+ENZ, ENZ, KAB odbywa się w ramach *Programu lekowego leczenia raka gruczołu krokowego*, koszty diagnostyki zostały zakwalifikowane jako diagnostyka w *Programie lekowym leczenia raka gruczołu krokowego*. Zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe* roczny ryczałt takiej diagnostyki wynosi 2 758,08 PLN. Koszt jest finansowany przez płatnika publicznego (NFZ). W przypadku leczenia za pomocą DOC chorzy poddawani są ocenie skuteczności chemioterapii. Zgodnie z *Zarządzeniem chemioterapia* roczny ryczałt takiej oceny wynosi 1 622,40 PLN (przy założeniu, że ocena będzie wykonywana średnio raz na dwa miesiące).

W przypadku leczenia za pomocą ABI w analizie koszt monitorowania związanego ze stanem choroby wyznaczono w oparciu o *ChPL Zytiga*: zaleca się comiesięczne monitorowanie ciśnienia krwi i zatrzymywania płynów oraz comiesięczne monitorowanie stężenia potasu w surowicy (przypisano świadczenie W11). W charakterystyce produktu leczniczego zaleca się również oznaczanie poziomu transaminaz w surowicy (przypisano świadczenie W12) przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co miesiąc.

Koszty poszczególnych świadczeń określono na podstawie *Zarządzenia Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej* (AOS) i przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.

Koszty świadczeń AOS uwzględnione w ramach monitorowania leczenia (PLN)

| Świadczenie | Wartość punktowa (PLN) |
|---|------------------------|
| W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 44,00 |
| W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | 75,00 |

6.5. Koszty przepisania i podania leków

W przypadku leków podawanych doustnie przyjęto założenie o braku naliczania dodatkowego kosztu. Należy zauważyć, że ze względu na sposób finansowania (Program lekowy) chorzy są pod stałą kontrolą lekarza prowadzącego.

Docetaksel i kabazytaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. Z tego względu w analizie w przypadku docetakselu uwzględniono koszty hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie, której wysokość oszacowano na 557,00 PLN zgodnie z *Zarządzeniem chemioterapia*, natomiast w przypadku kabazytakselu uwzględniono koszty hospitalizacji związanej z wykonaniem programu, której wysokość oszacowano na 486,72,00 PLN zgodnie z *Zarządzeniem program lekowy*.

6.6. Koszty monitorowania przebiegu choroby

Koszty monitorowania zaawansowania choroby są uwzględniane po progresji choroby i otrzymaniu kolejnej linii leczenia oraz dodatkowo w stanie rPFS w ramieniu ABI (dla ramion TALA+ENZ oraz ENZ nie uwzględniono tego kosztu, aby nie dublować kosztów monitorowania

wynikających z leczenia w Programie lekowym - naliczany jest ryczałt diagnostyki). Częstotliwość wykonywanych badań opracowano na podstawie ramienia BSC z raportu *NICE 2015a*.

Tabela 20.

Koszty i częstotliwość świadczeń uwzględnione w ramach monitorowania choroby (PLN)

| Świadczenie | Koszt (PLN) | Częstotliwość na miesiąc |
|---|-------------|--------------------------|
| Porada lekarska | 44,00 | 0,72 |
| Tomografia komputerowa badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym | 415,00 | 0,62 |
| Rezonans magnetyczny MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym | 746,00 | 0,00 |
| EKG | 80,00 | 0,00 |
| USG | 44,00 | 0,00 |
| Scyntygrafia całego ciała (układ kostny) | 388,00 | 0,07 |
| Test PSA | 44,00 | 0,72 |

6.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane, koszty działań niepożądanych stopnia ≥ 3 , które występują u $\geq 2\%$ chorych. Zdarzenia te mają wpływ zarówno na koszty leczenia jak i jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie badania *TALAPRO-2* dla TALA+ENZ oraz ENZ, badania *MAGNITUDE (Chi 2023)* dla ABI oraz badania *TAX 327 (ChPL Taxotere)* uwzględnianego dla docetakselu oraz zbiorcza analiza badań klinicznych *TROPIC*, *PROSELICA* i *CARD (ChPL Jevtana)* dla kabazytakselu w kolejnej linii leczenia. Dla ABI wybrano badanie *MAGNITUDE*, ponieważ znajdują się tam wyniki dla podgrupy HRR, nie odnaleziono takich wartości w badaniu *PROpel*.

Tabela 21.

Częstości występowania działań niepożądanych uwzględnione w analizie

| Nazwa | ABI | DOC | KAB |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|
| Anemia/niedokrwistość | 7,6% | 4,9% | 11,9% |
| Astenia/Zmęczenie | 4,3% | 3,9% | 3,8% |
| Ból pleców | 0,9% | 0,0% | 2,2% |
| Upadek | 2,8% | 0,0% | 0,0% |
| Nadciśnienie | 12,3% | 0,0% | 1,1% |
| Infekcja | 0,0% | 3,3% | 3,8% |
| Leukopenia | 0,5% | 0,0% | 59,1% |
| Limfocytopenia | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Mdłości | 0,0% | 2,4% | 1,3% |
| Neutropenia | 1,4% | 32,0% | 72,3% |
| Trombocytopenia | 2,4% | 0,6% | 4,0% |
| Żyłne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe | 0,0% | 0,0% | 0,8% |

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

W niniejszej analizie przyjęto, że koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi będą rozliczane w ramach grup JGP jednostek chorobowych najbardziej zbliżonych do danego działania niepożądanego.

Tabela 22.
Koszty świadczeń uwzględnione w ramach leczenia działań niepożądanych (PLN)

| Nazwa | Grupa JGP | Wycena (PLN) |
|-----------------------|-----------|--------------|
| Anemia/niedokrwistość | S06 | 2 988,00 |
| Astenia/Zmęczenie | E71 | 2 428,00 |
| Ból pleców | H56D | 1 771,00 |
| Upadek | T07 | 1 650,00 |

| Nazwa | Grupa JGP | Wycena (PLN) |
|-------------------------------------|-----------|--------------|
| Nadciśnienie | E88 | 2 867,00 |
| Infekcja | H81 | 11 792,00 |
| Leukopenia | S06 | 2 988,00 |
| Limfocytopenia | S06 | 2 988,00 |
| Mdłości | F46 | 1 830,00 |
| Neutropenia | S06 | 2 988,00 |
| Trombocytopenia | S06 | 2 988,00 |
| Żyłne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe | E55 | 2 802,00 |

6.8. Koszt leczenia paliatywnego

W ramach leczenia paliatywnego chorzy mogą stosować różne leki, między innymi takie jak: leki przeciwbólowe, glikokortykosteroidy, bisfosfoniany, leki przeciwwymiotne, chemio i radioterapie, hormonoterapie oraz wymagać dodatkowej opieki lekarskiej bądź hospicyjnej. Koszt stosowania ww. technologii opracowano na podstawie AE Zytiga 2015 oraz współczynników inflacyjnych za lata 2015-2023 (GUS), których skumulowana wartość wyniosła 46%. Opracowane w ten sposób miesięczne koszty leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Jednorazowy koszt związany ze śmiercią.

Chorym, którzy przeszli do stanu ZGON naliczono jednorazowy koszt związany z opieką terminalną chorych i ich zakwaterowaniem w oddziale medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym. Świadczenia z zakresu opieki terminalnej i hospicyjnej wyceniono zgodnie z Zarządzeniem opieka paliatywna i hospicyjna. Na podstawie raportu *NICE 2014* przyjęto, że 50% chorych średnio przebywa 14 dni w hospicjum stacjonarnym, a 50% w oddziale medycyny paliatywnej. W Polsce oba pobyty rozliczane są tak samo, natomiast koszt jest zróżnicowany ze względu na sposób żywienia chorych. Zatem ostatecznie w analizie jako dzienny koszt opieki paliatywnej uznano średnią z 3 świadczeń: osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej /

hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo i jej wartość wynosi 697,34 PLN.

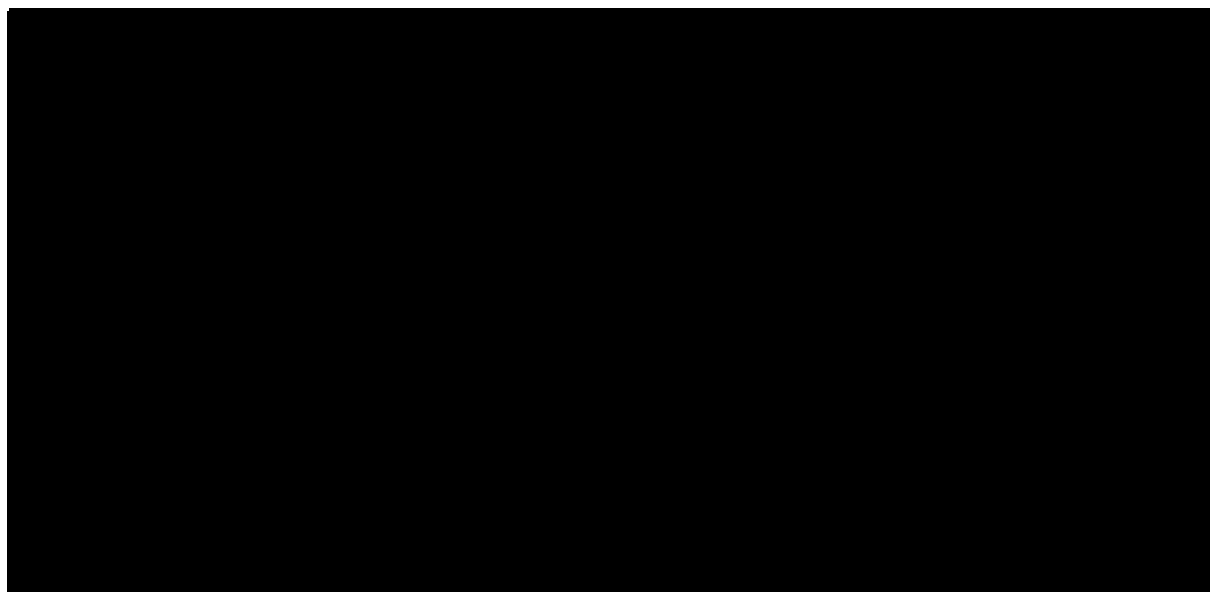
Tabela 23.
Koszty opieki paliatywnej (PLN)

| Opieka paliatywna | Perspektywa NFZ (PLN) | Perspektywa wspólna (PLN) |
|--------------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| Koszt miesięczny opieki paliatywnej | 4 625,98 | 4 688,87 |
| Jednorazowy koszt związany ze zgonem | 9 762,76 | 9 762,76 |

6.9. Podsumowanie kosztów różniących

Koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższych tabelach. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić. Dodatkowo ze względów technicznych, część kosztów takich jak działania niepożądane oraz koszt opieki terminalnej jest naliczana jednorazowo, tj. w jednym cyklu modelu.

Tabela 24.
Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS w przeliczeniu na miesiąc (PLN)



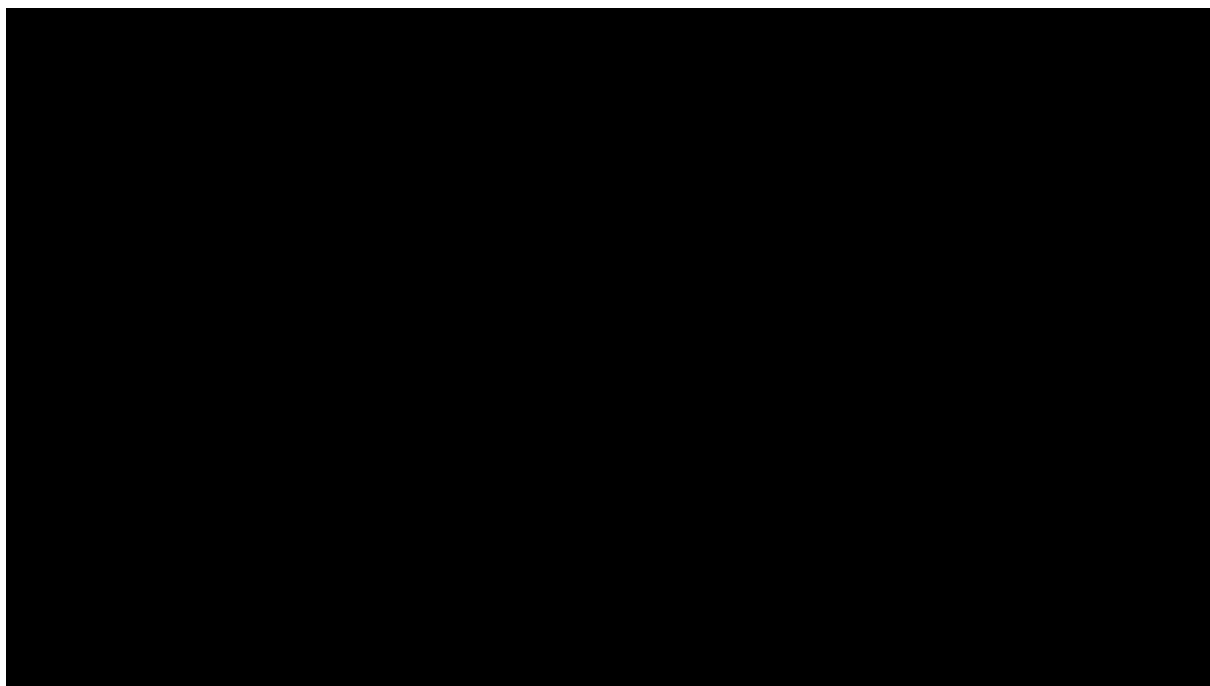
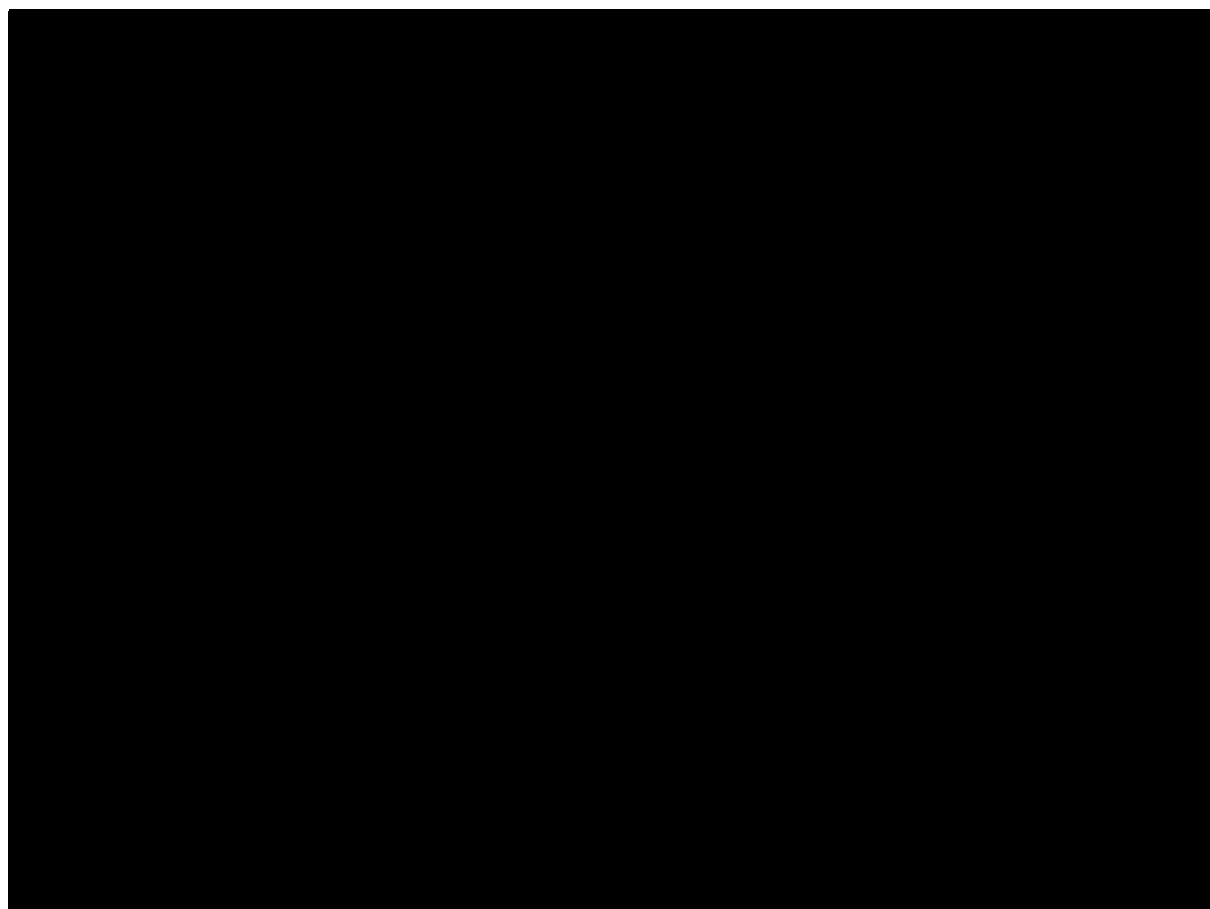
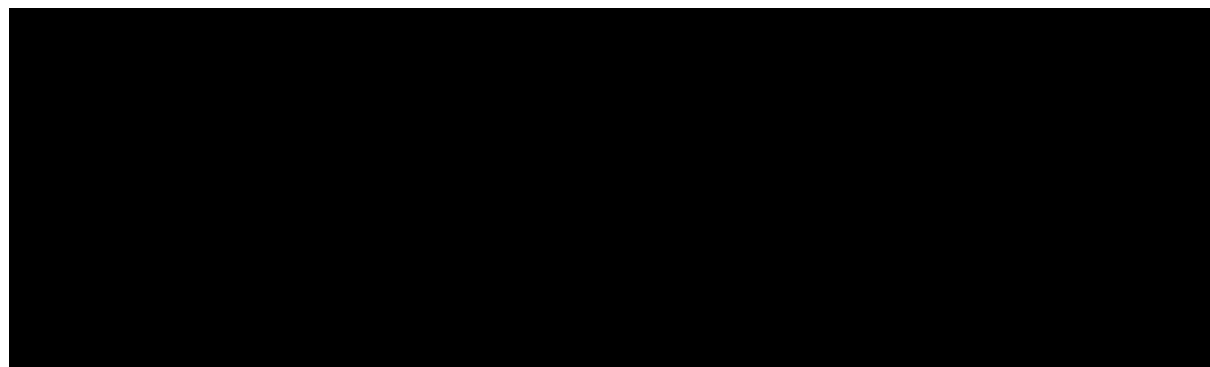


Tabela 25.
Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS w przeliczeniu na miesiąc (PLN)





7. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|------------------------------------|---|--|--------|--|--------------------------------------|
| Parametry modelu | | | | | |
| Stopa dyskonta kosztów | 5% | alter | 0% | <i>Wytyczne AOTMiT</i> | <i>Wytyczne AOTMiT</i> |
| Stopa dyskonta wyników zdrowotnych | 3,5% | alter | 0% | | |
| Próg opłacalności | 190380 | n/d | n/d | n/d | <i>Obwieszczenie Prezesa GUS</i> |
| Horyzont AE | Dożywni (20 lat) | alter1 | 5 lat | Zgodnie z innymi analizami NICE 2016a i NICE 2016b w analizie podstawowej przyjęto dożywni horyzont czasowy (wynoszący 20 lat) Wartości alter: Krótsze horyzonty czasowe, wynoszące odpowiednio 5, 10 i 15 lat. | Założenie |
| | | alter2 | 10 lat | | |
| | | alter3 | 15 lat | | |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, – | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|----------|---|--|--|--------------------------------------|
| | | | | |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|----------|---|--|--|--------------------------------------|
| | | | | |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|----------|---|--|--|--------------------------------------|
| | | | | |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|----------|---|--|--|--------------------------------------|
| | | | | |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|----------|---|--|--|--------------------------------------|
| | | | | |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, – | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|---------------------------|---|--|-----|--|--------------------------------------|
| | | | | | |
| Parametry kosztowe | | | | | |
| VAT | 8% | n/d | n/d | <i>Ustawa o refundacji</i> | <i>Ustawa o refundacji</i> |
| Marża hurtowa | 6% | n/d | n/d | <i>Ustawa o refundacji</i> | <i>Ustawa o refundacji</i> |
| | | | | | |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|--------------------|---|--|--|--------------------------------------|
| [Redacted content] | | | | |

8. Wyniki analizy

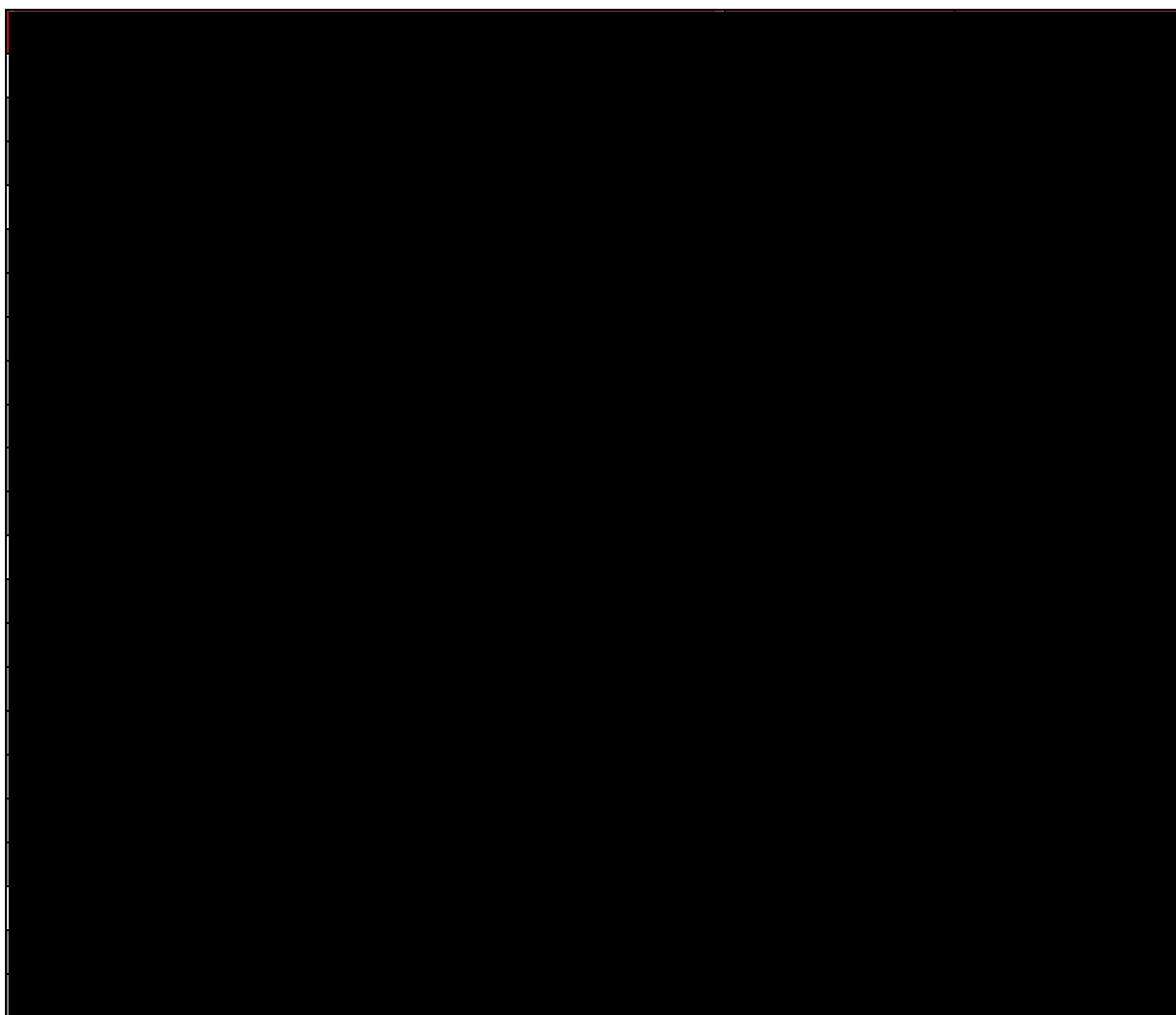
8.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Tabela 27.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej TALA+ENZ oraz ENZ



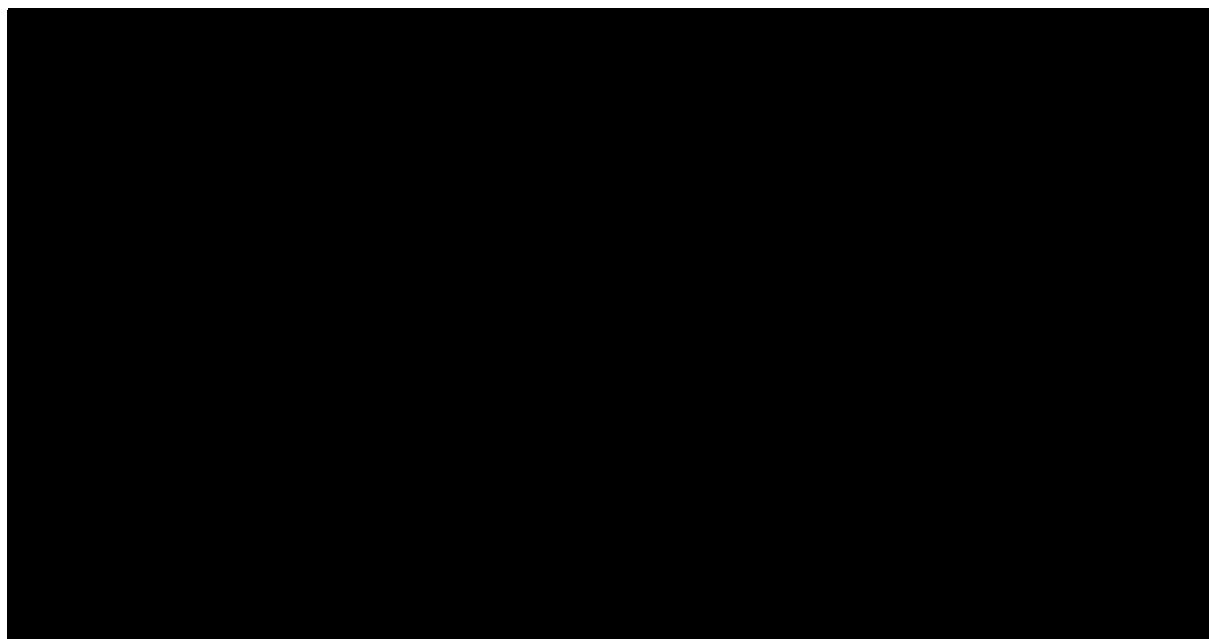
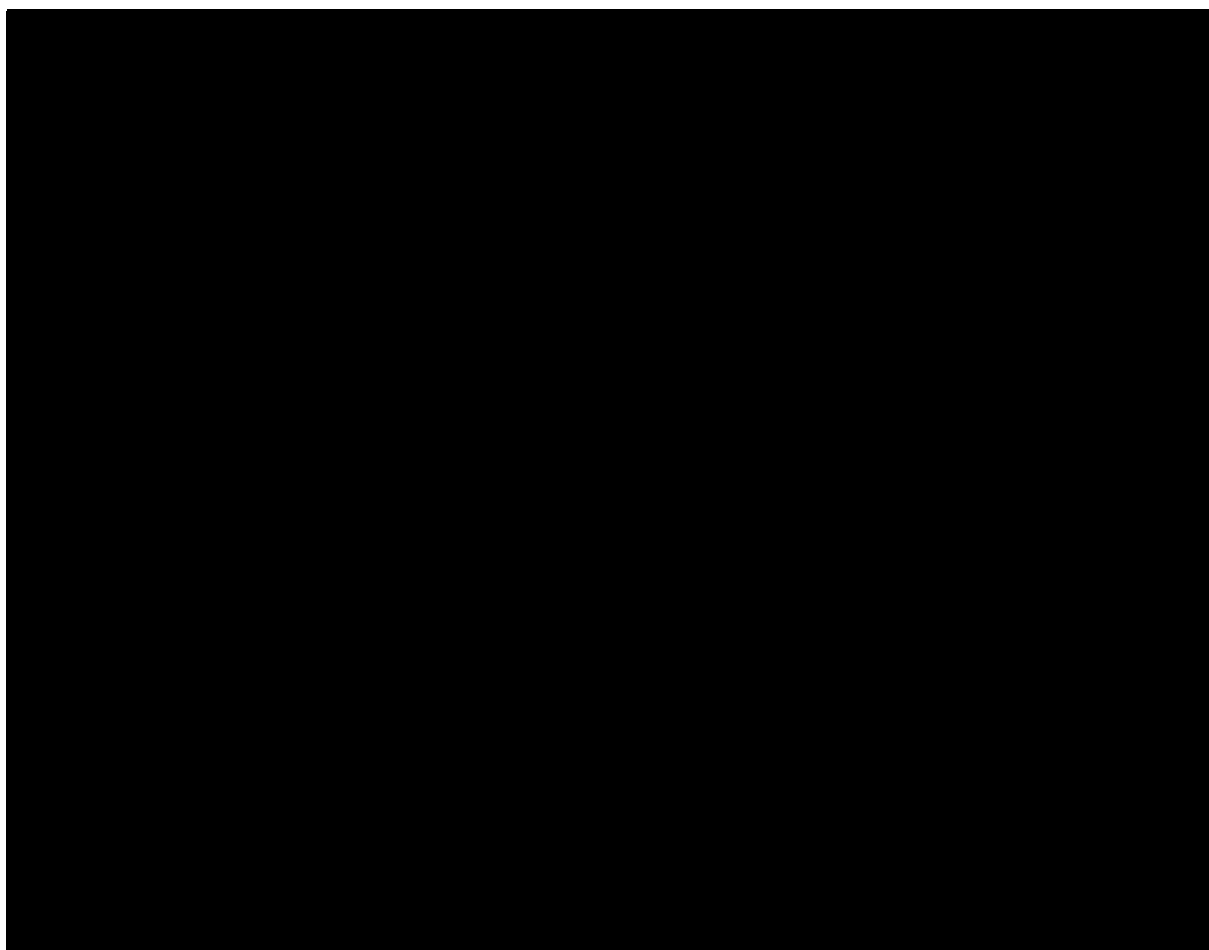
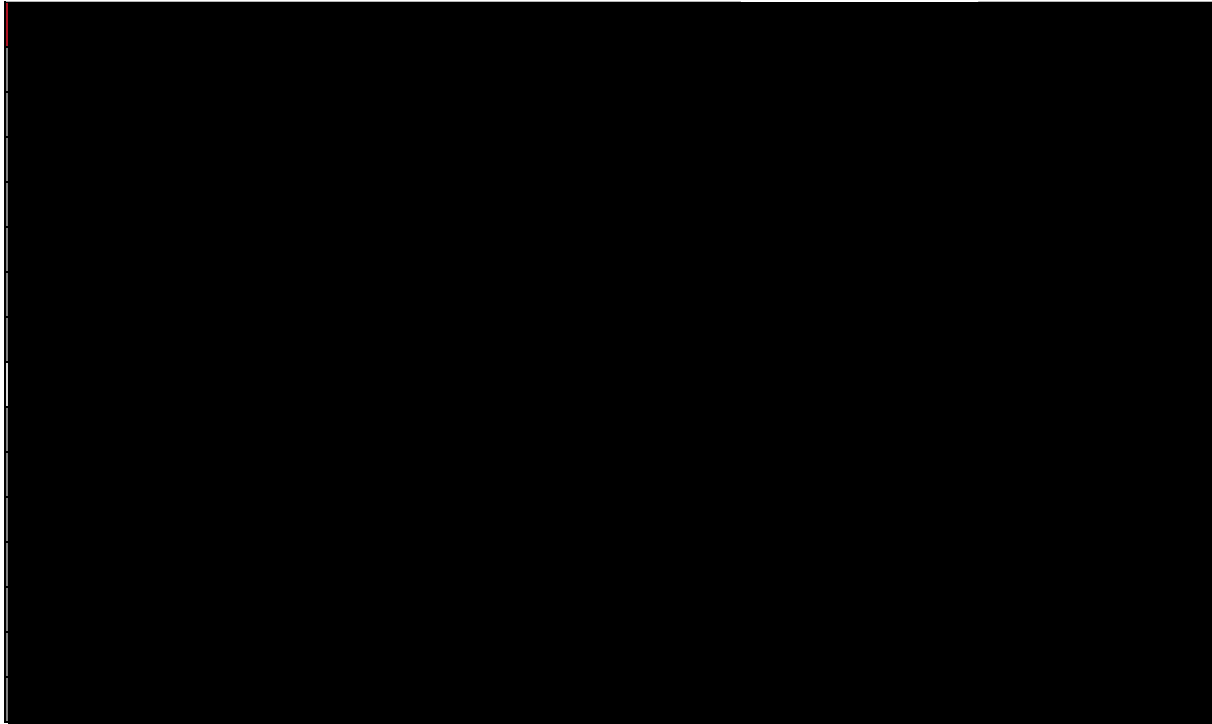


Tabela 28.
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej TALA+ENZ oraz ABI





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

Tabela 29.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku TALA+ENZ vs ENZ

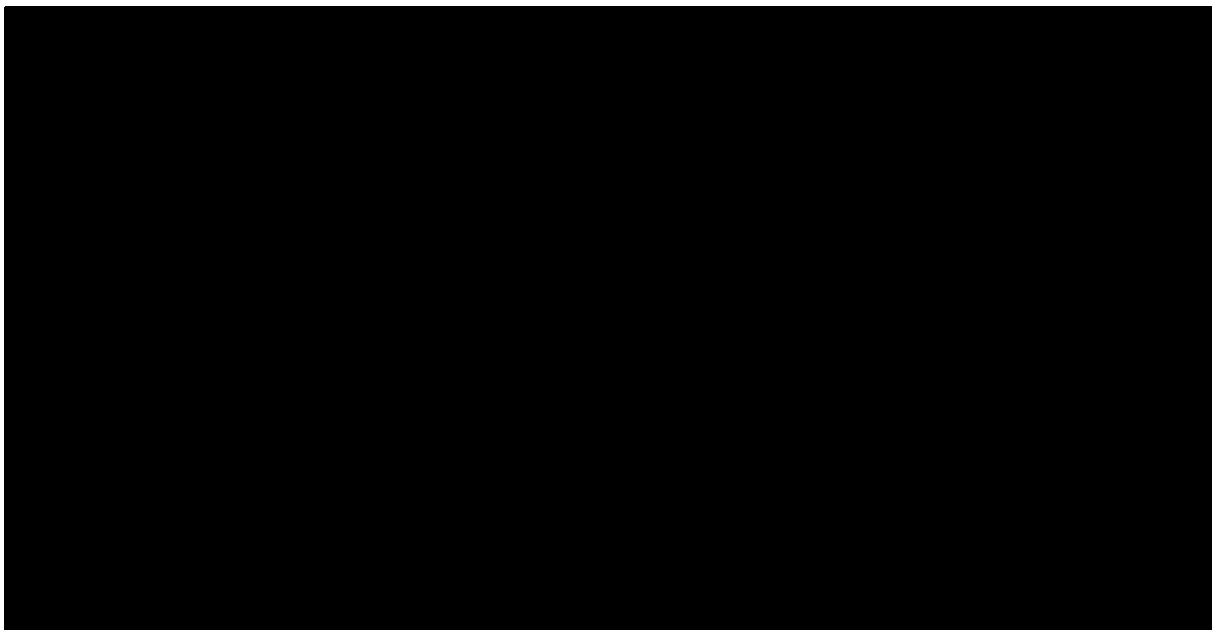


Tabela 30.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku TALA+ENZ vs ABI

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono randomizowane badanie kliniczne wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu (*TALAPRO-2*), uznano, że okoliczności wynikające z art. 13 nie zachodzą.

9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

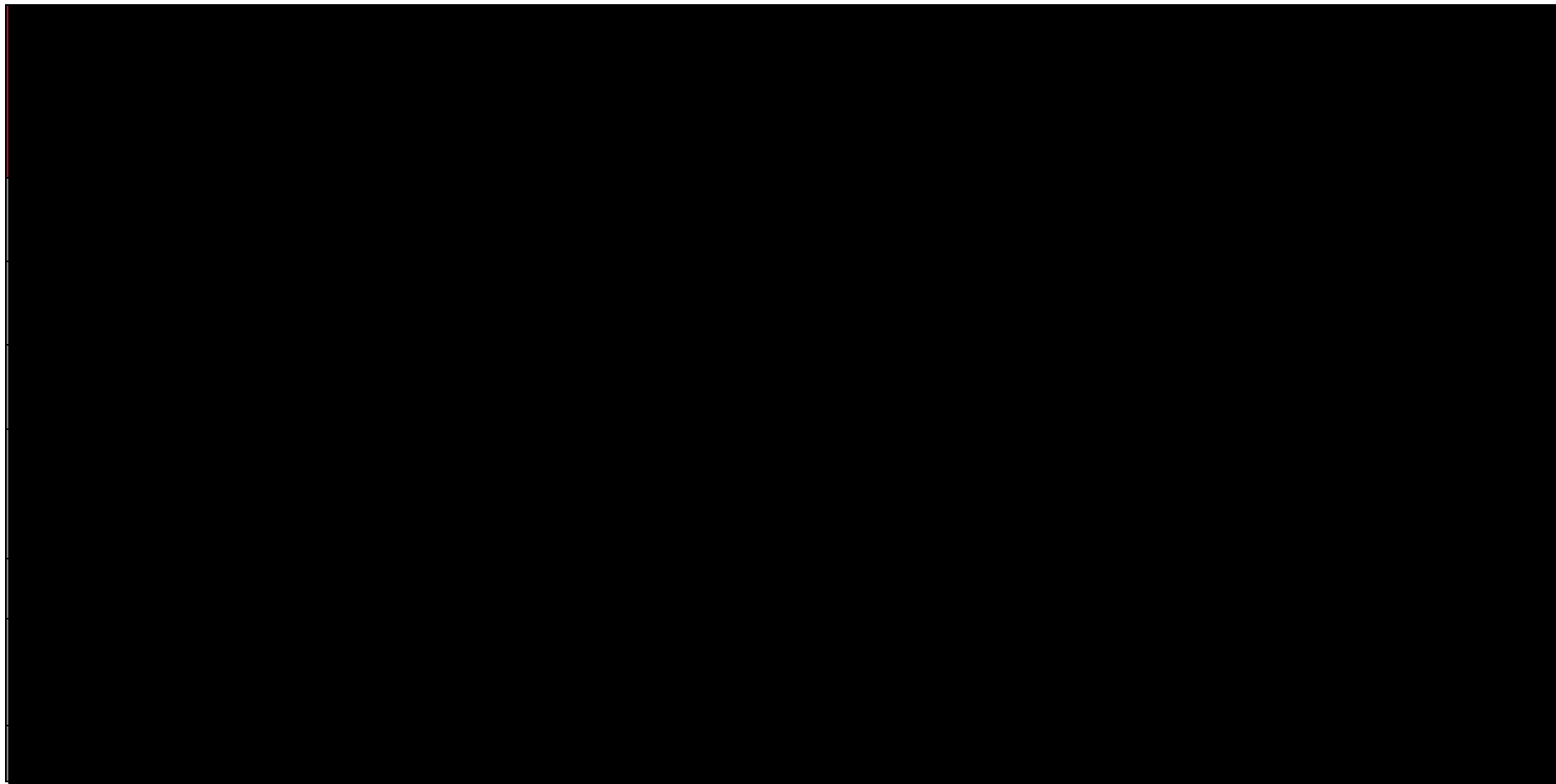
Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

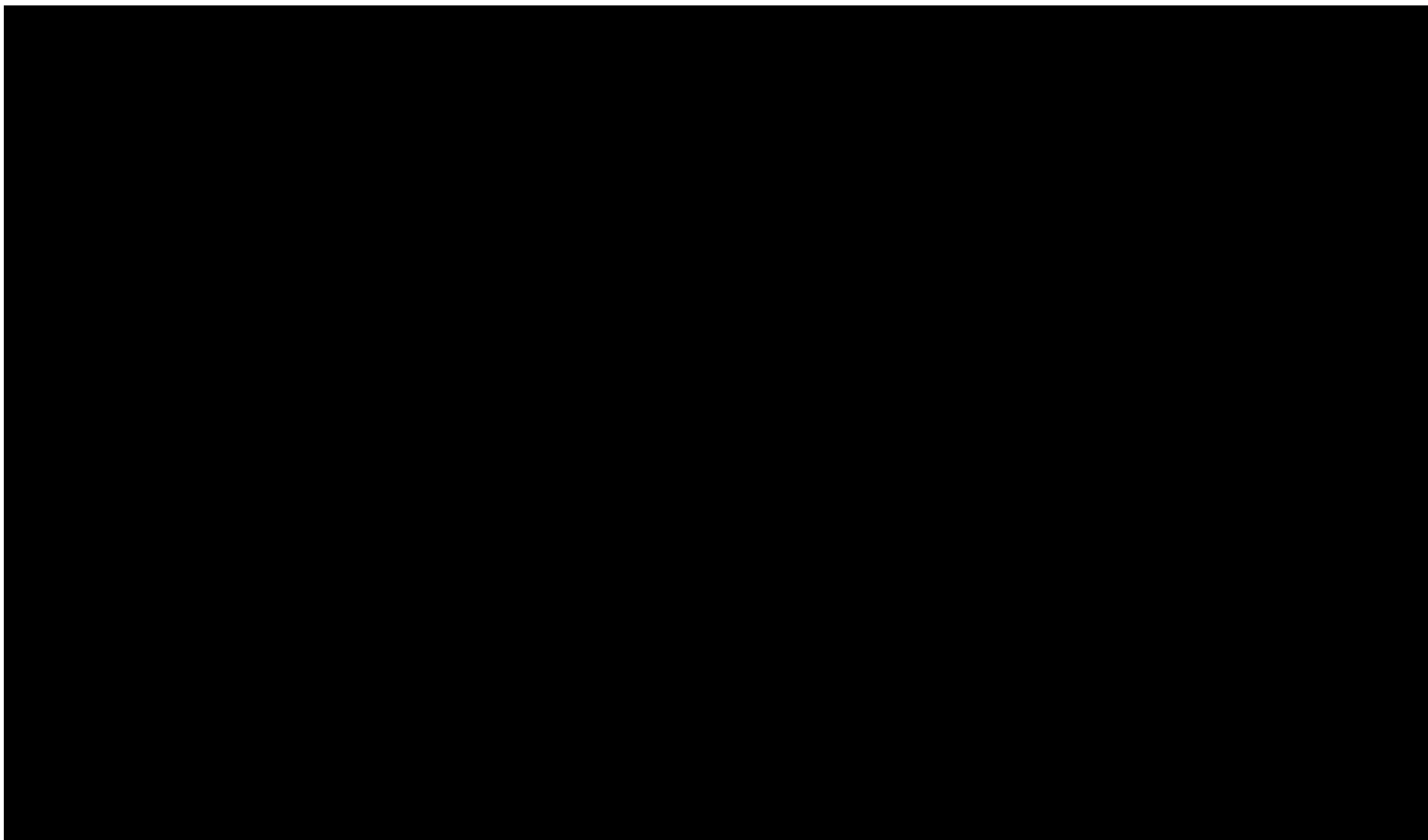
9.1. Analiza wartości skrajnych

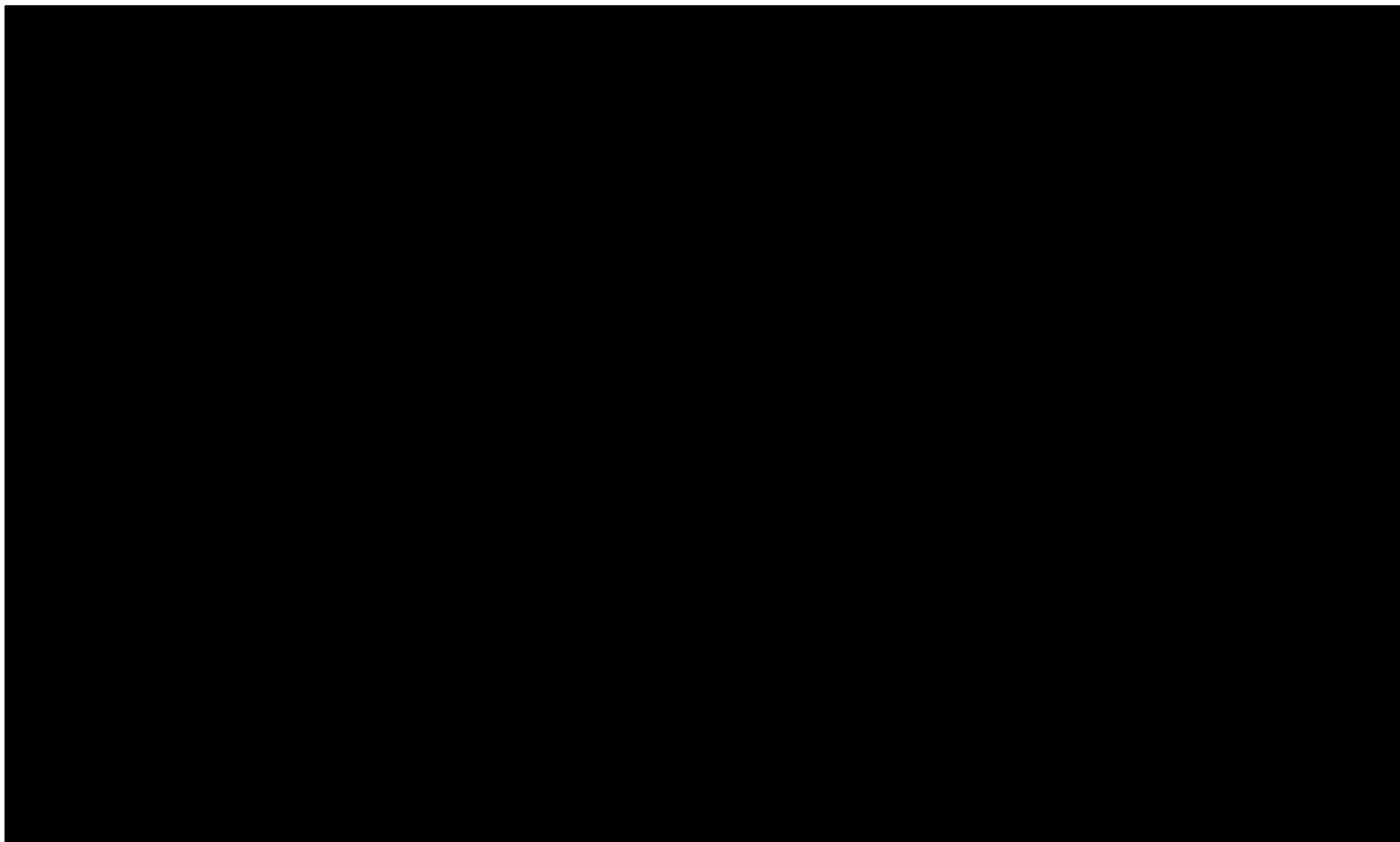
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-
użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem
RSS, zebrano w poniższych tabelach.

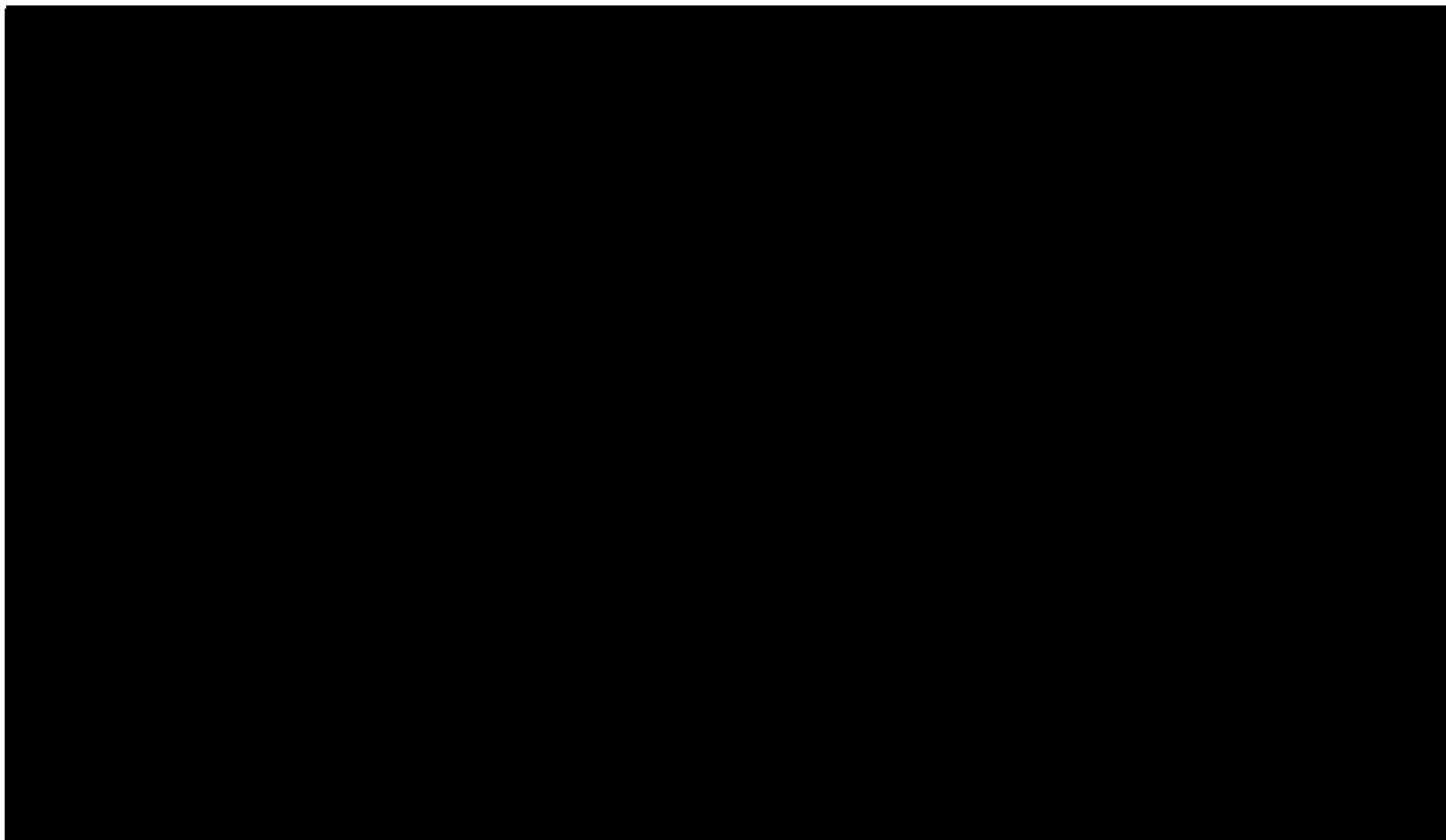
Tabela 31.

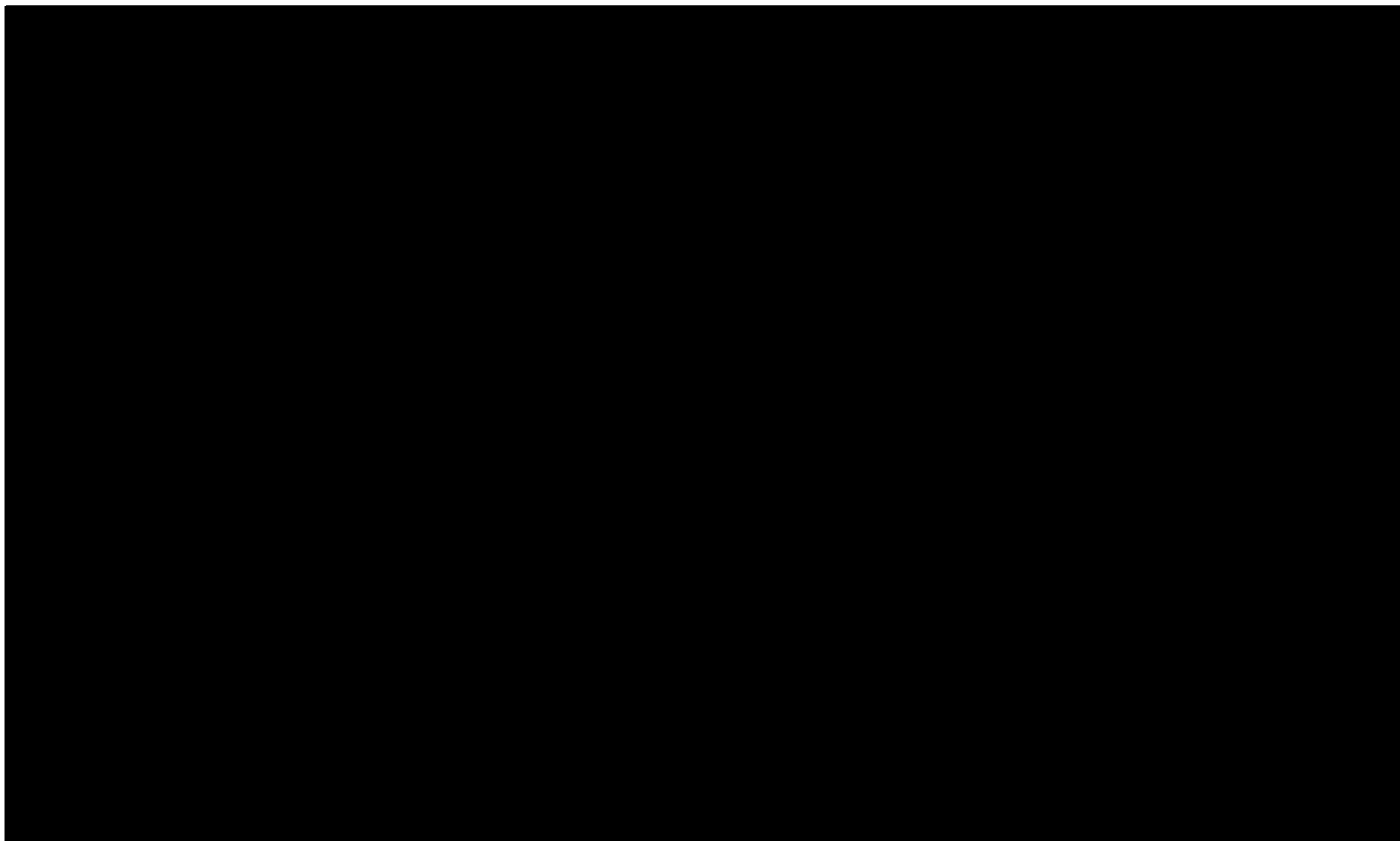
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TALA+ENZ vs ENZ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego

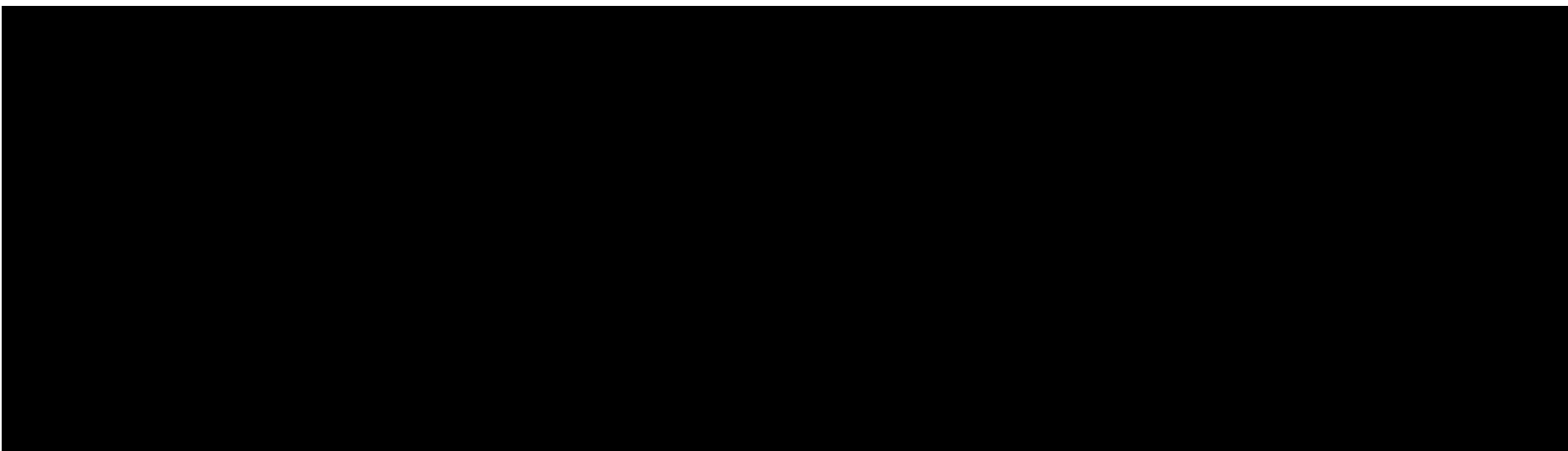
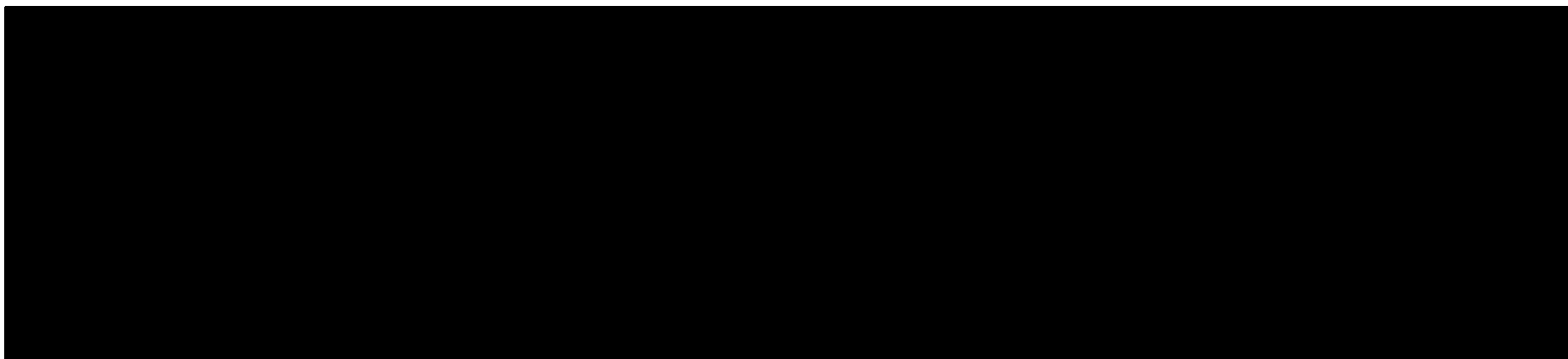


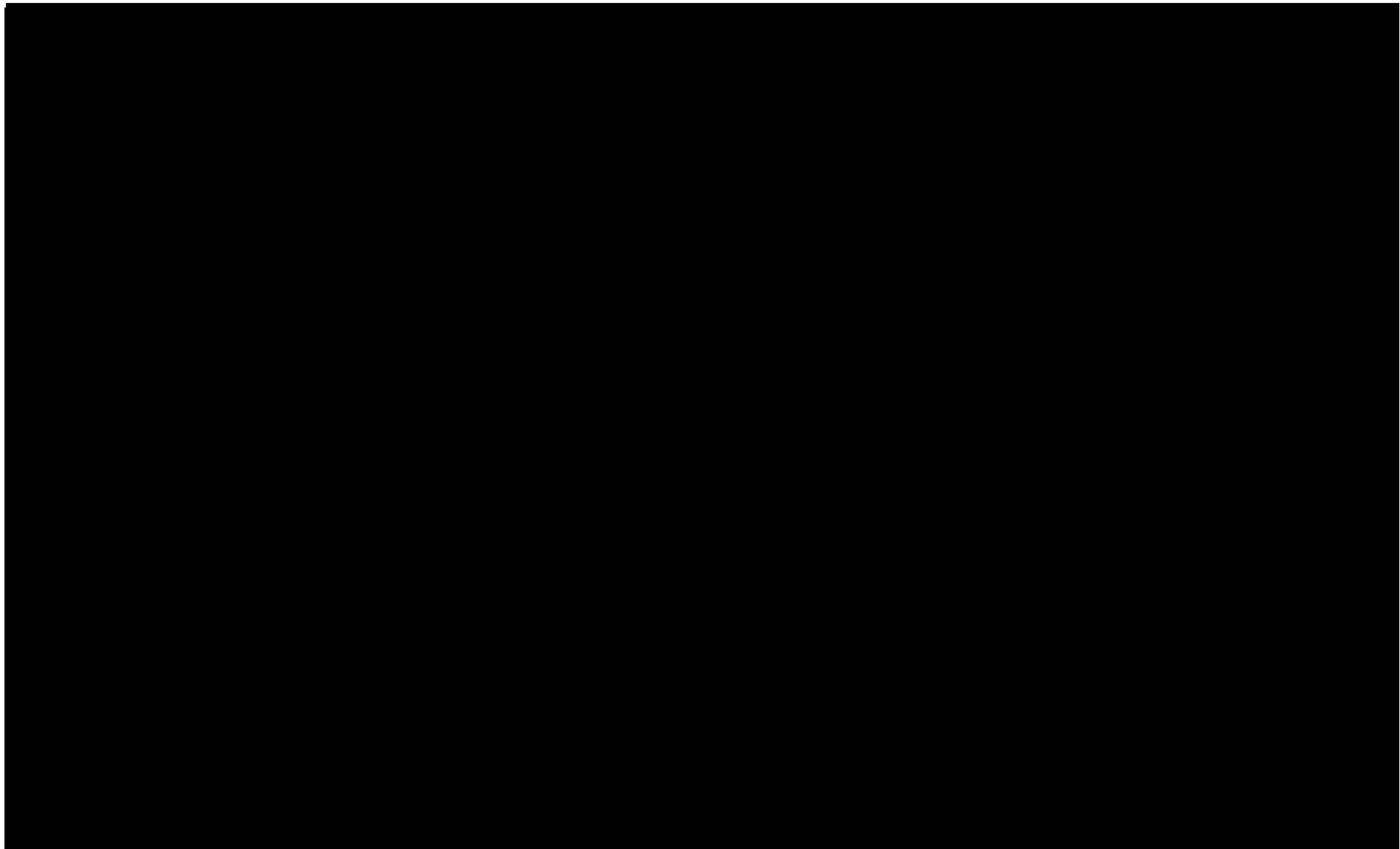


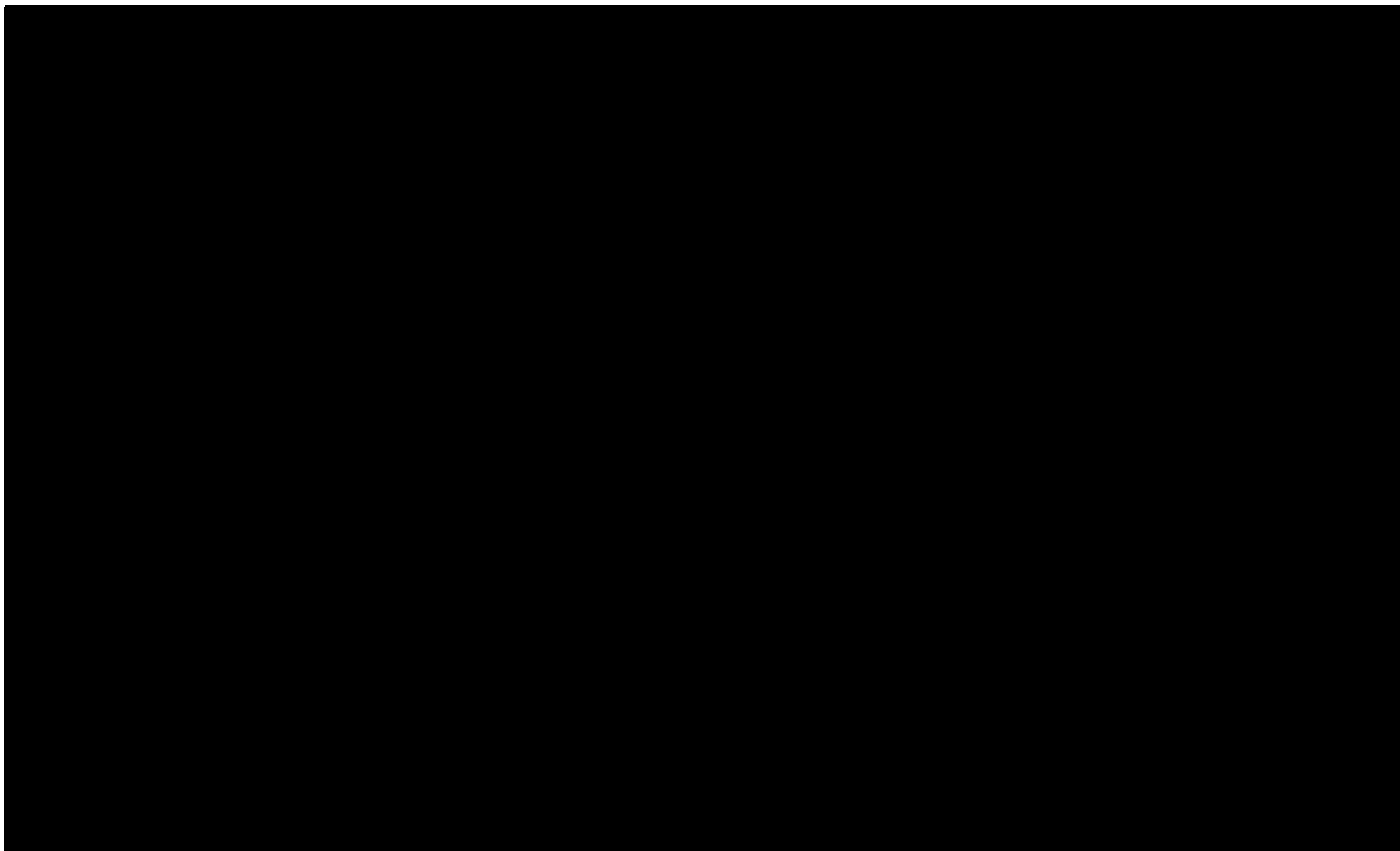


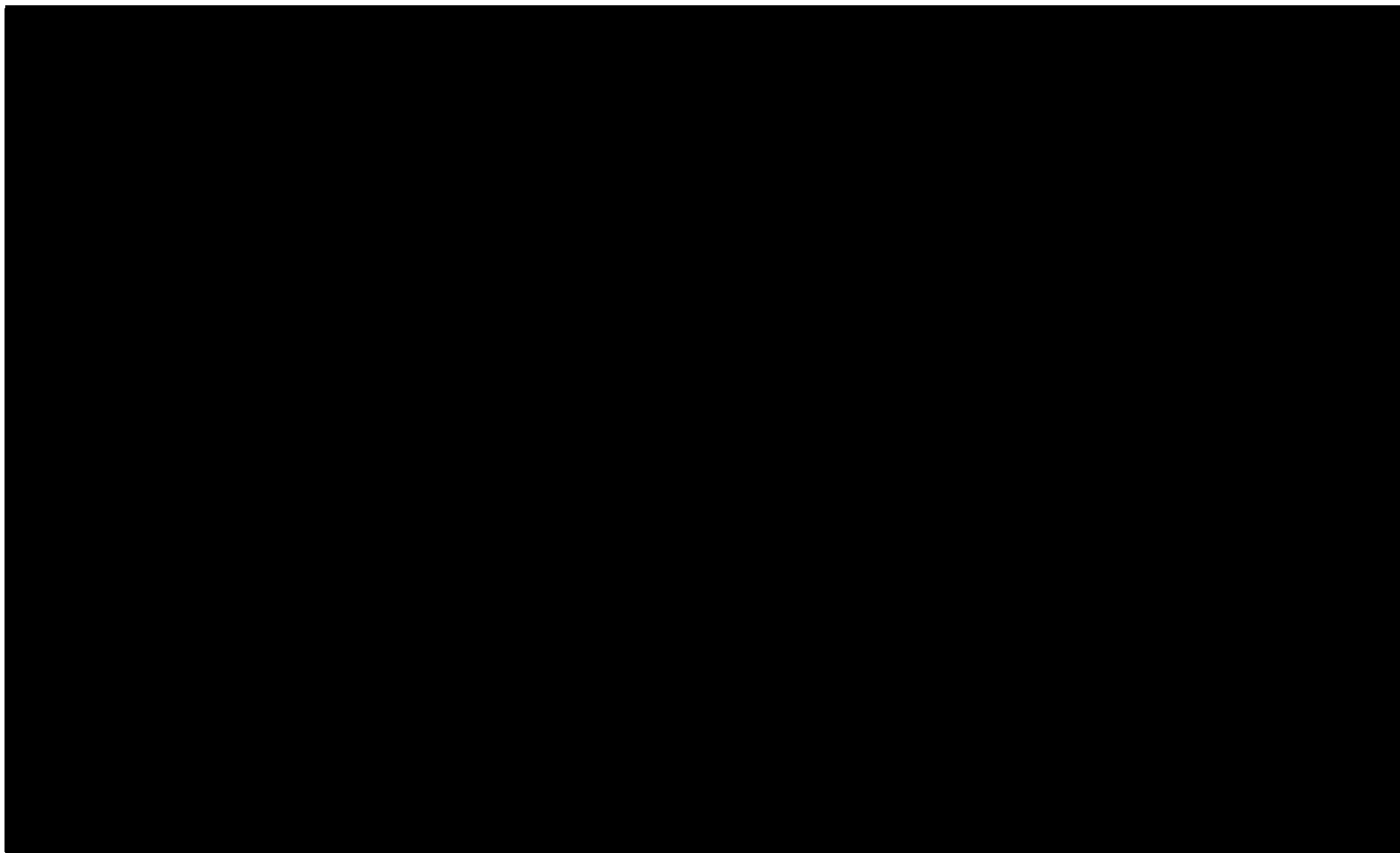


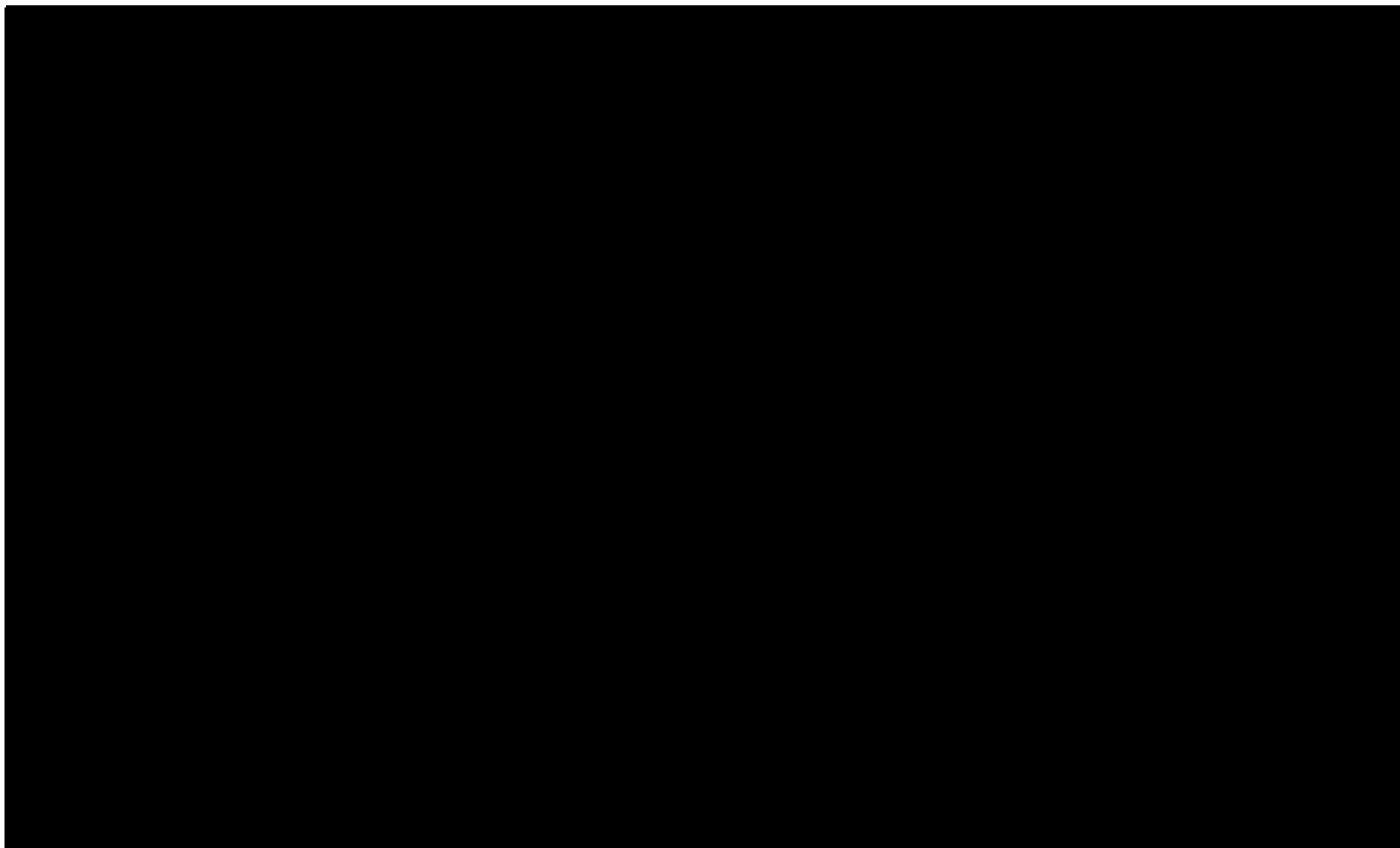


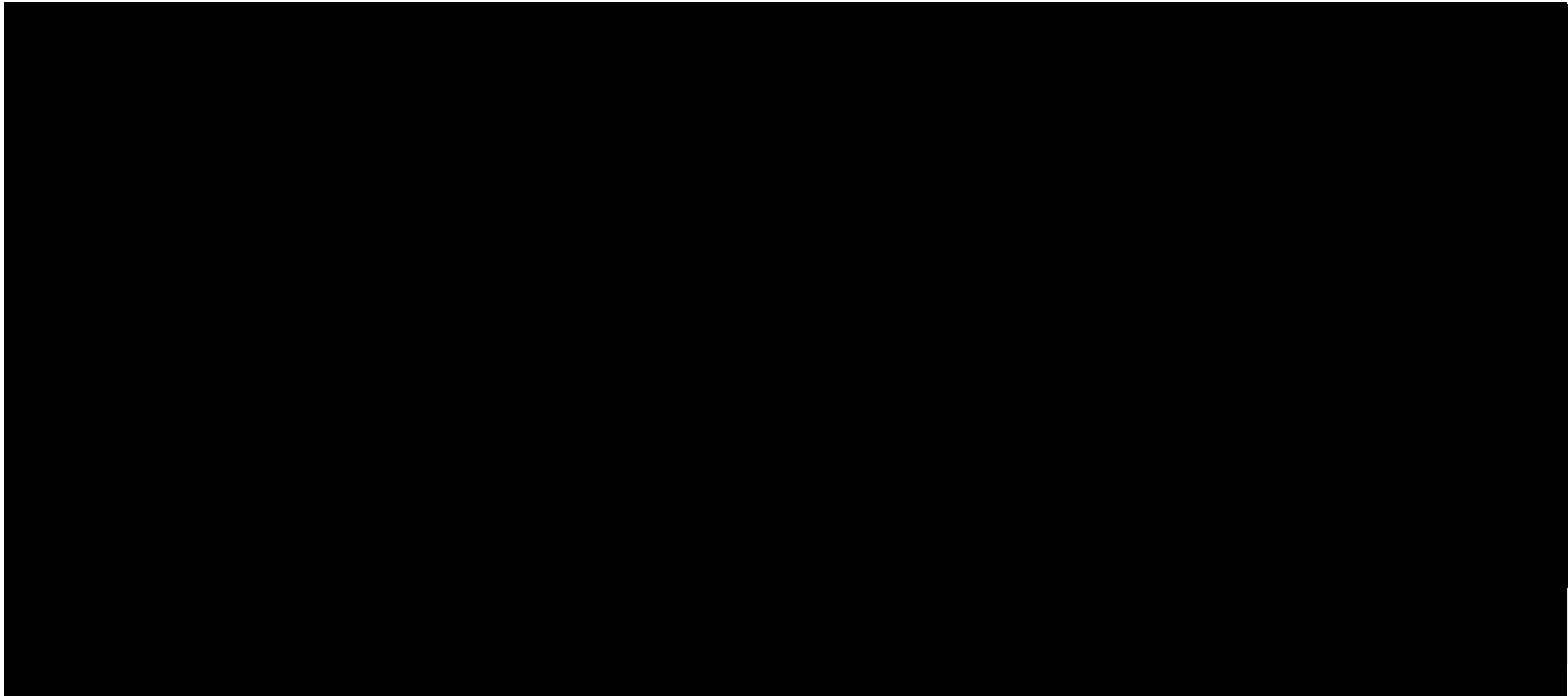


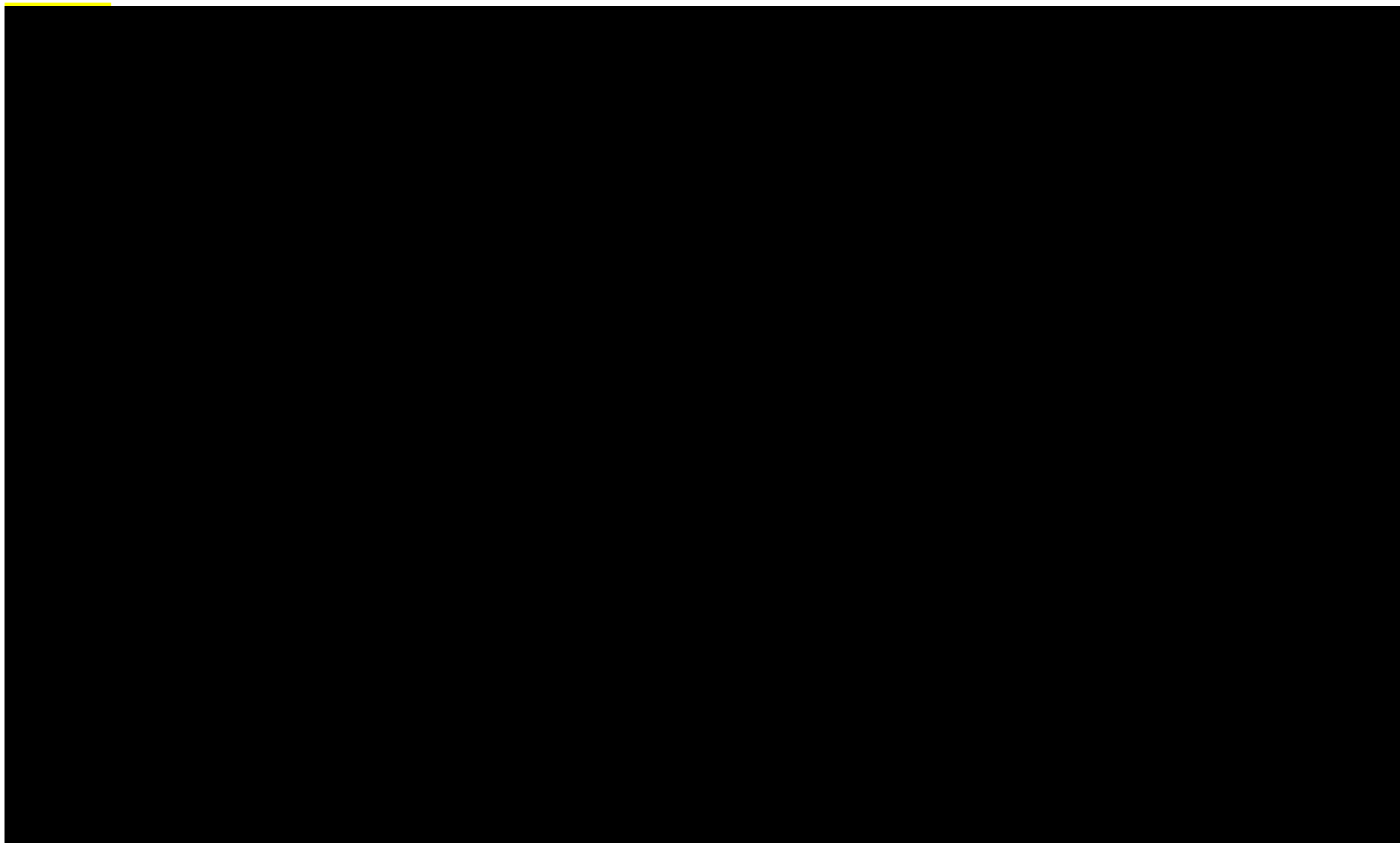


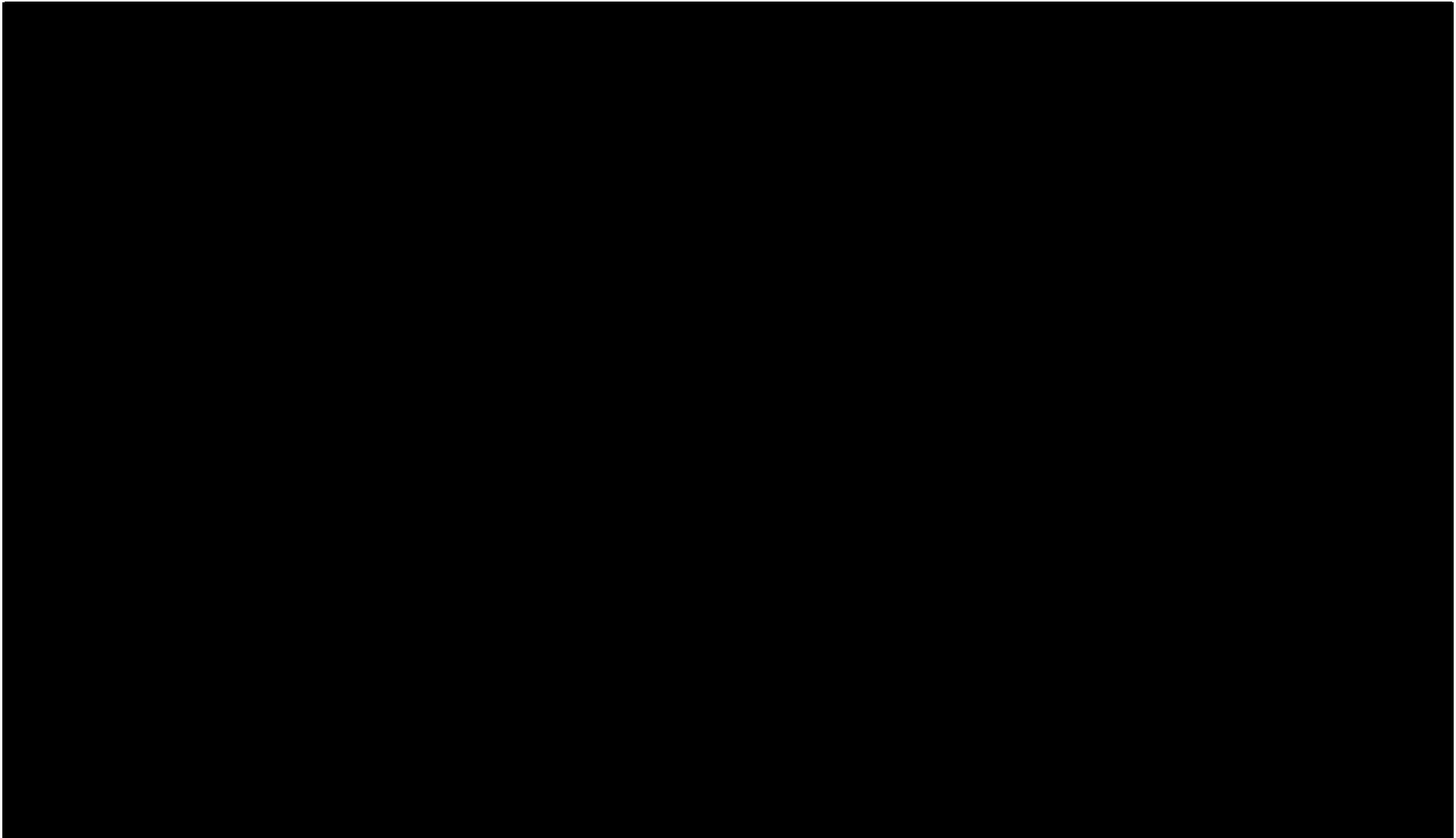


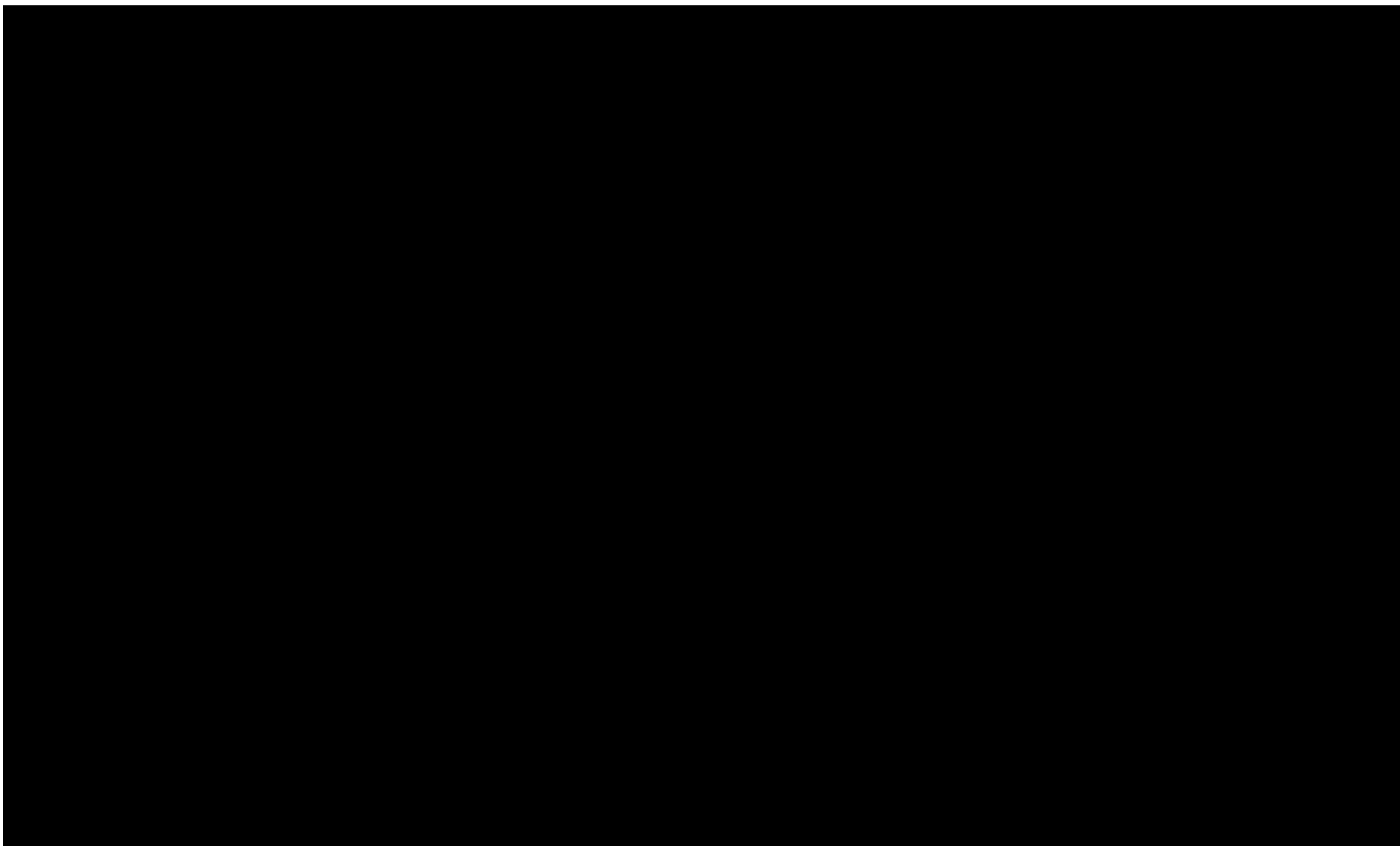


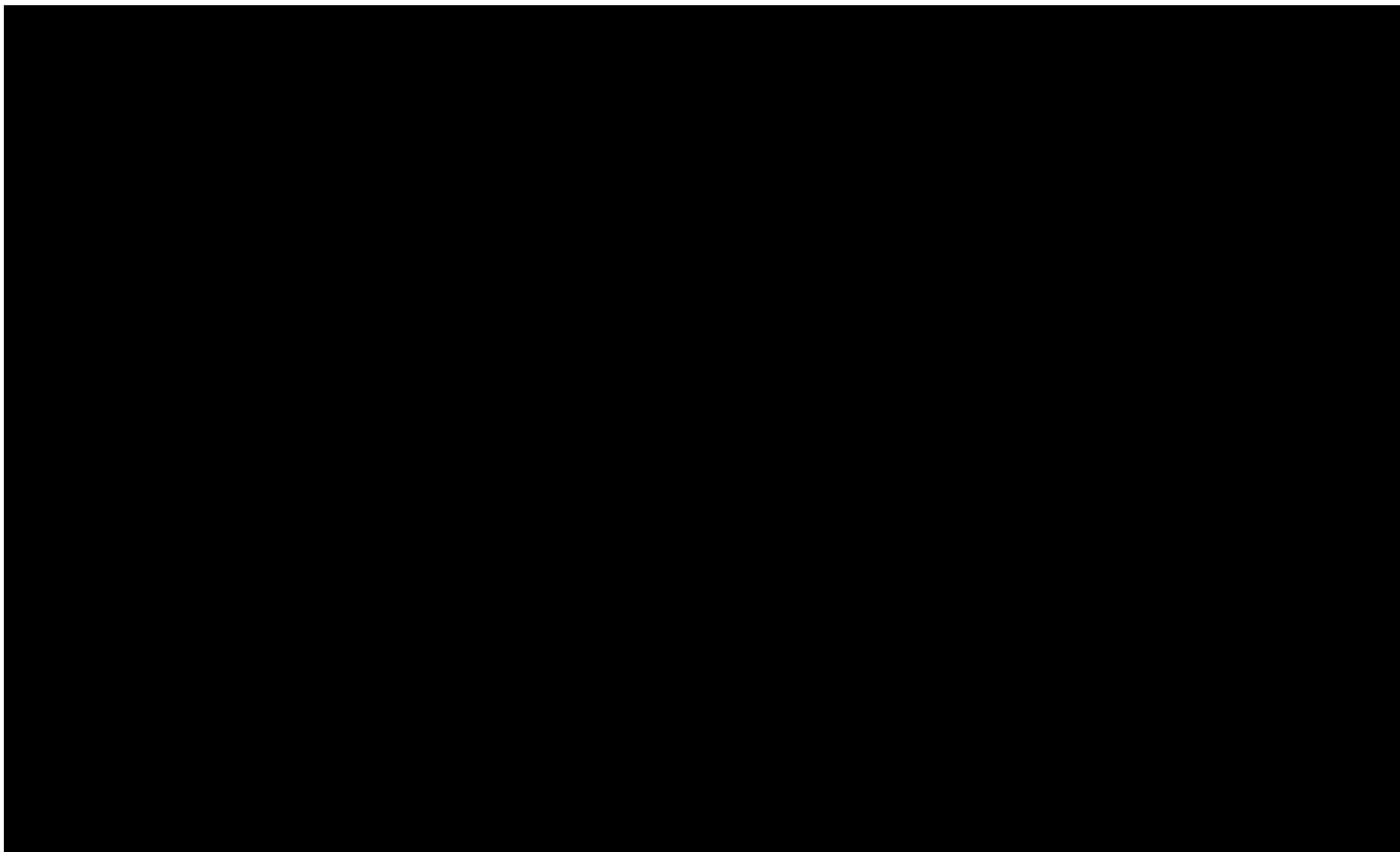


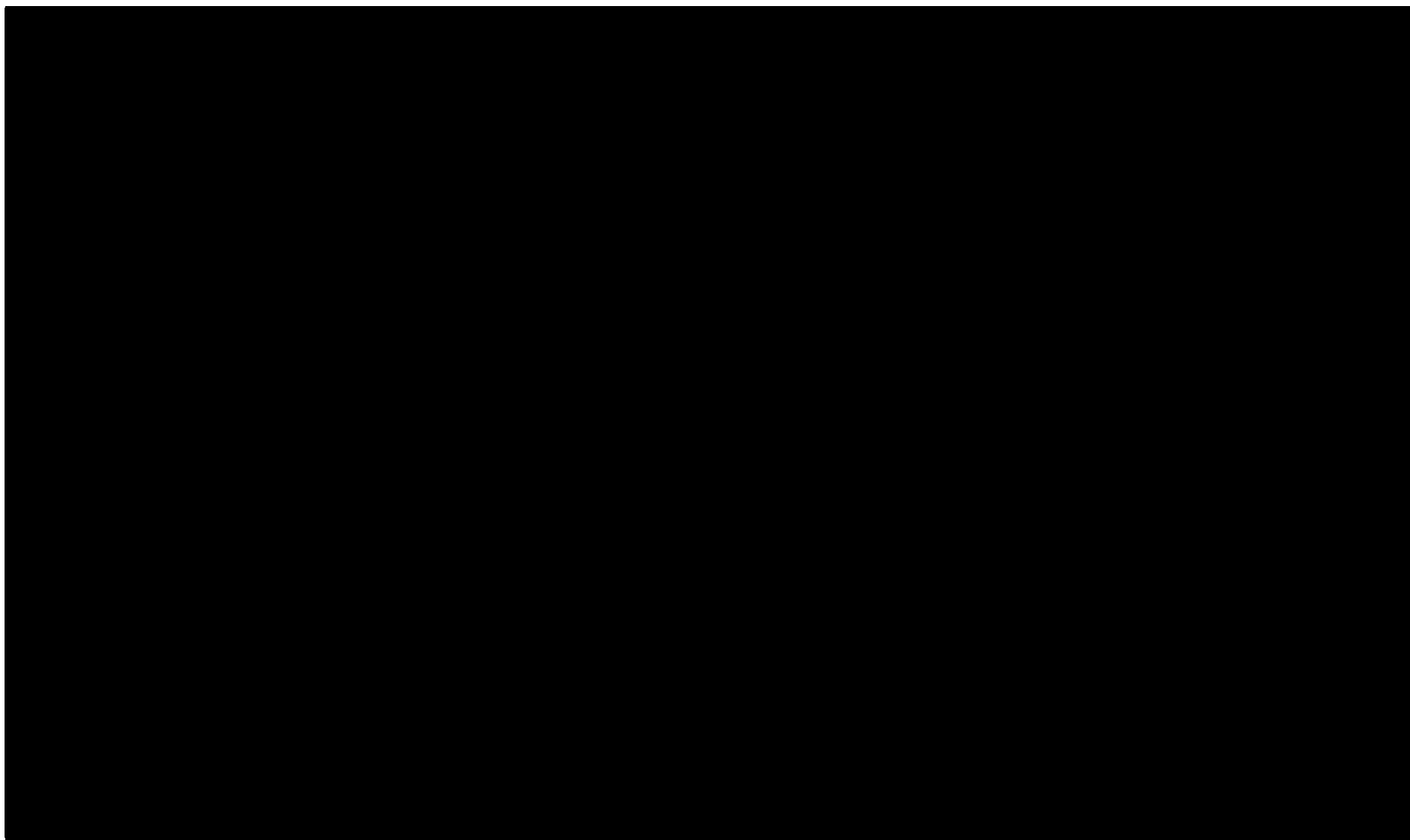


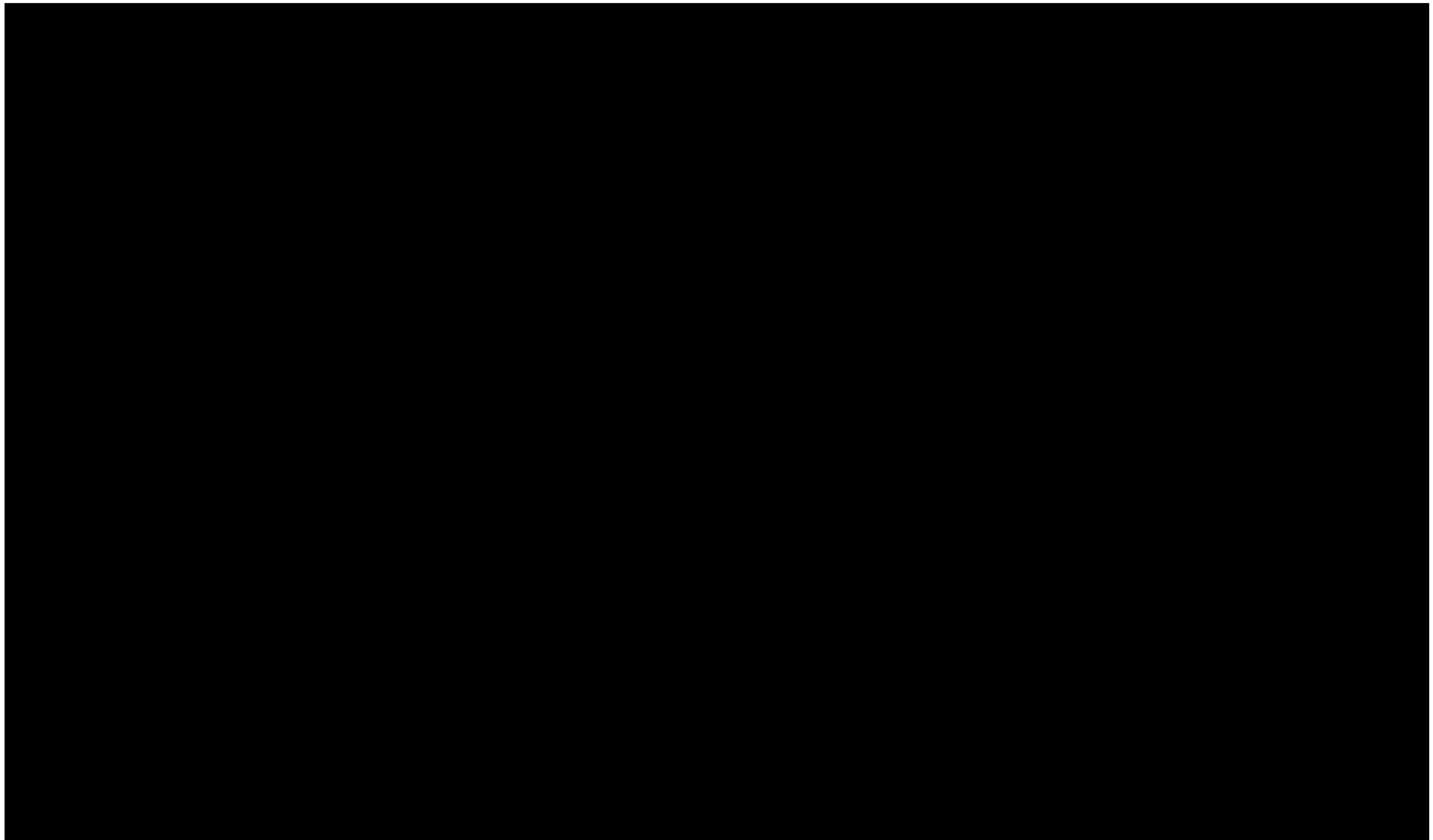


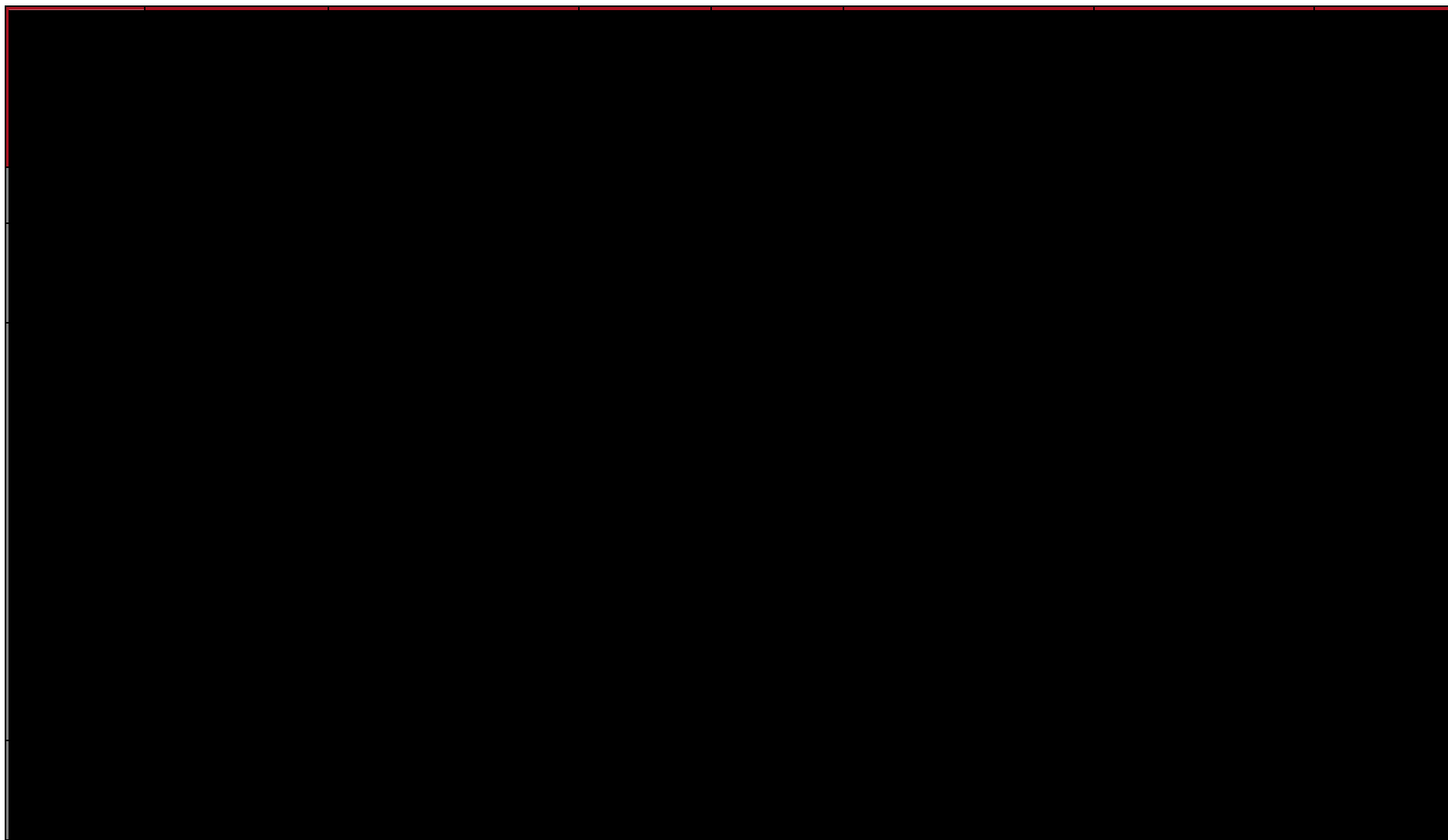


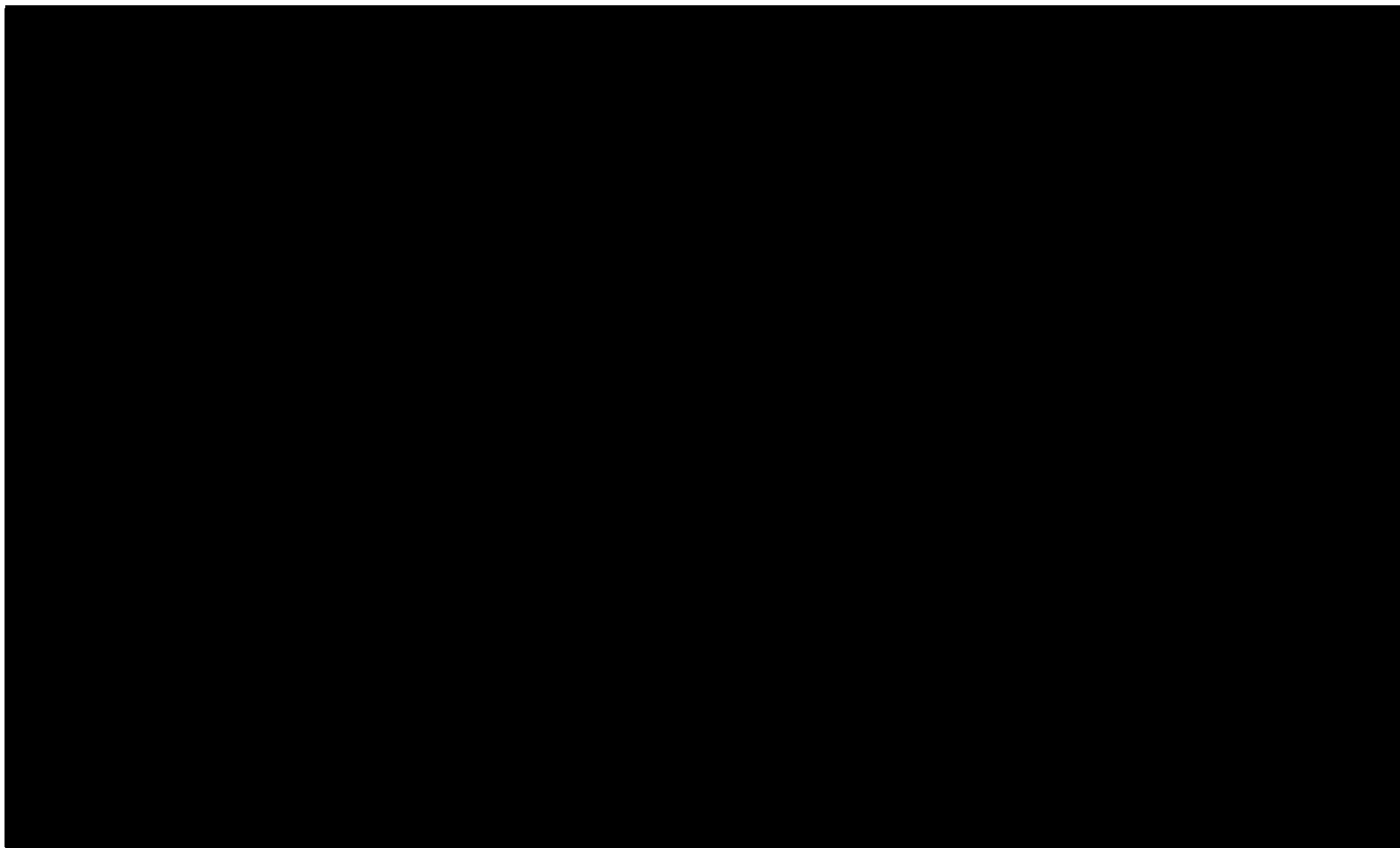


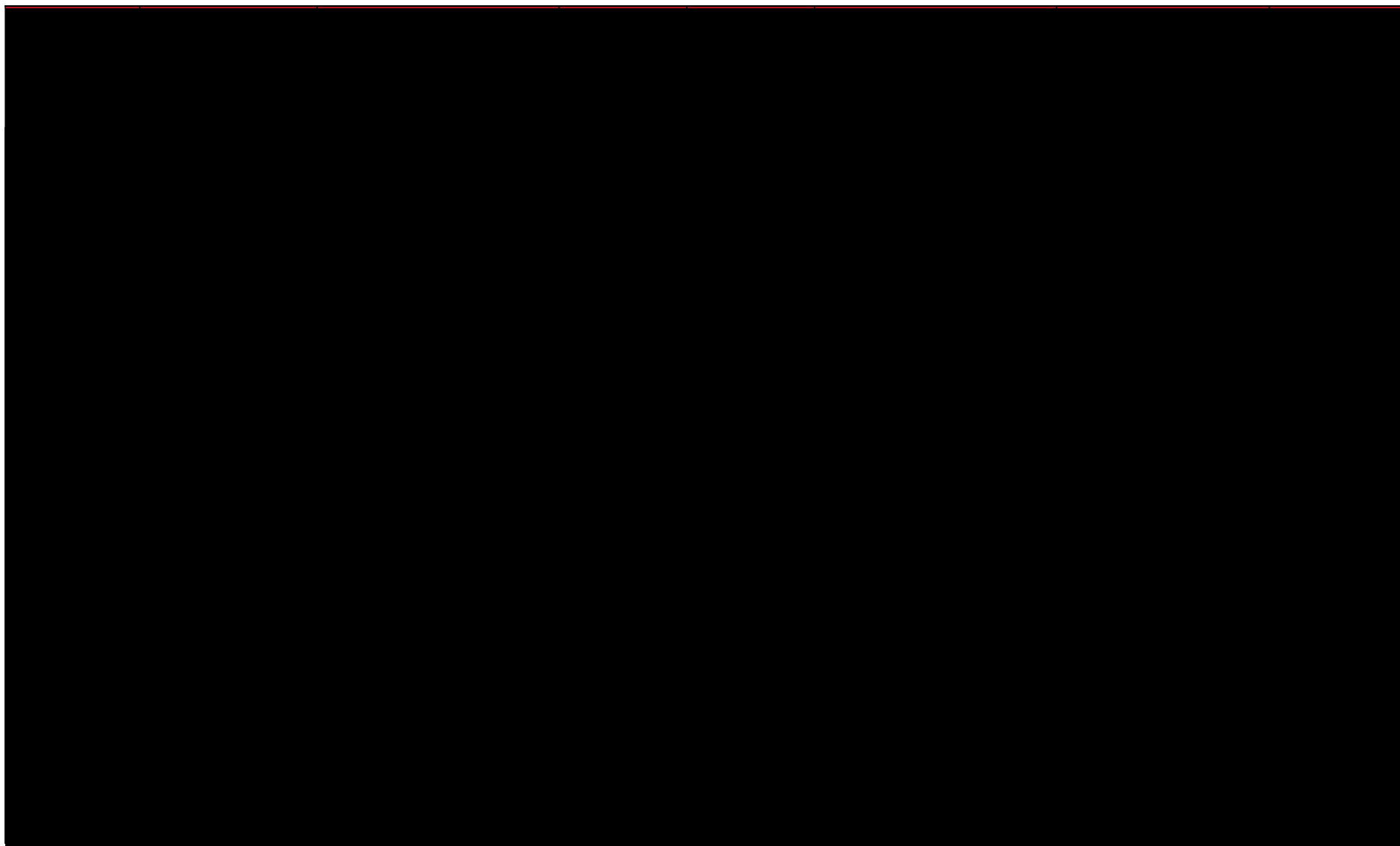


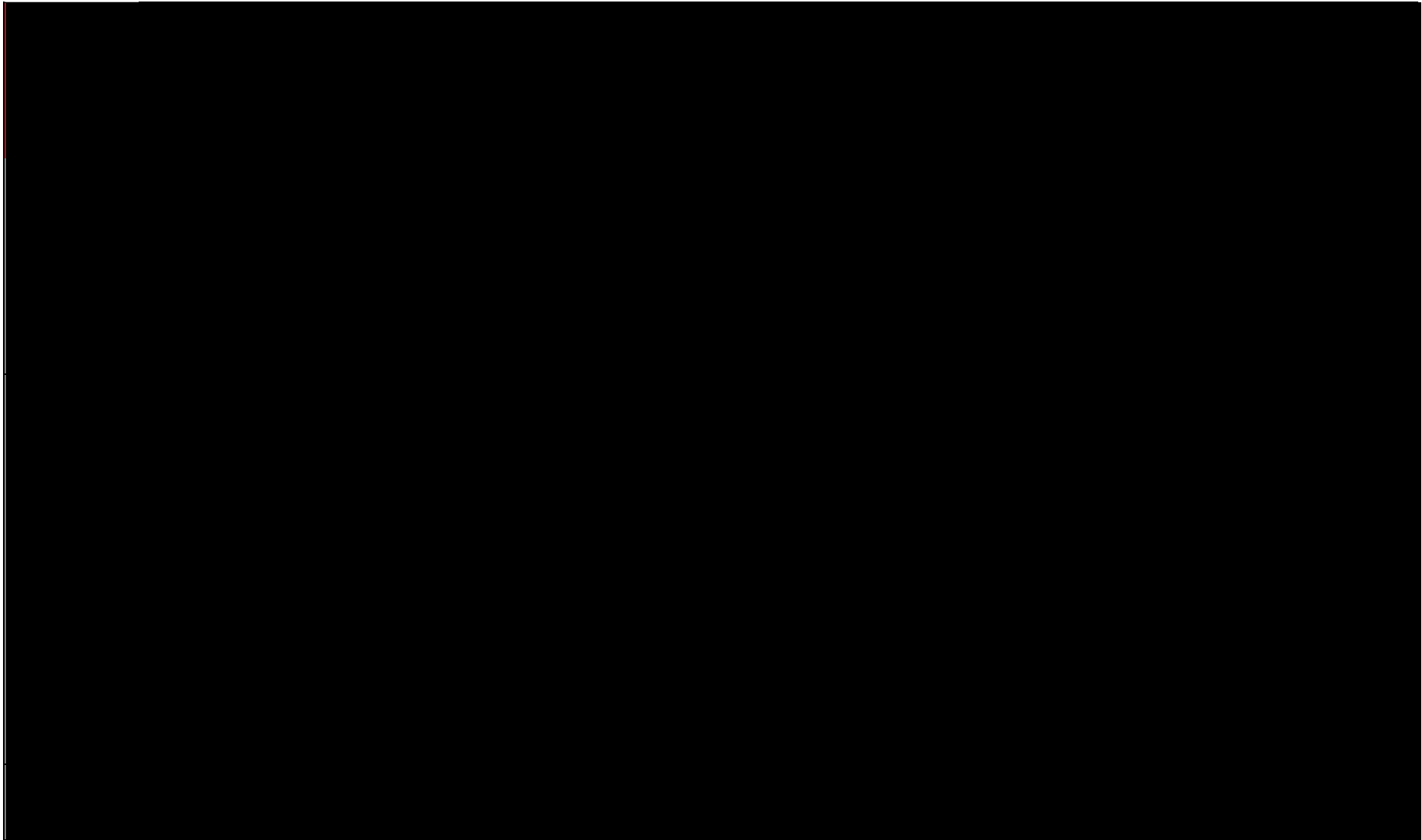


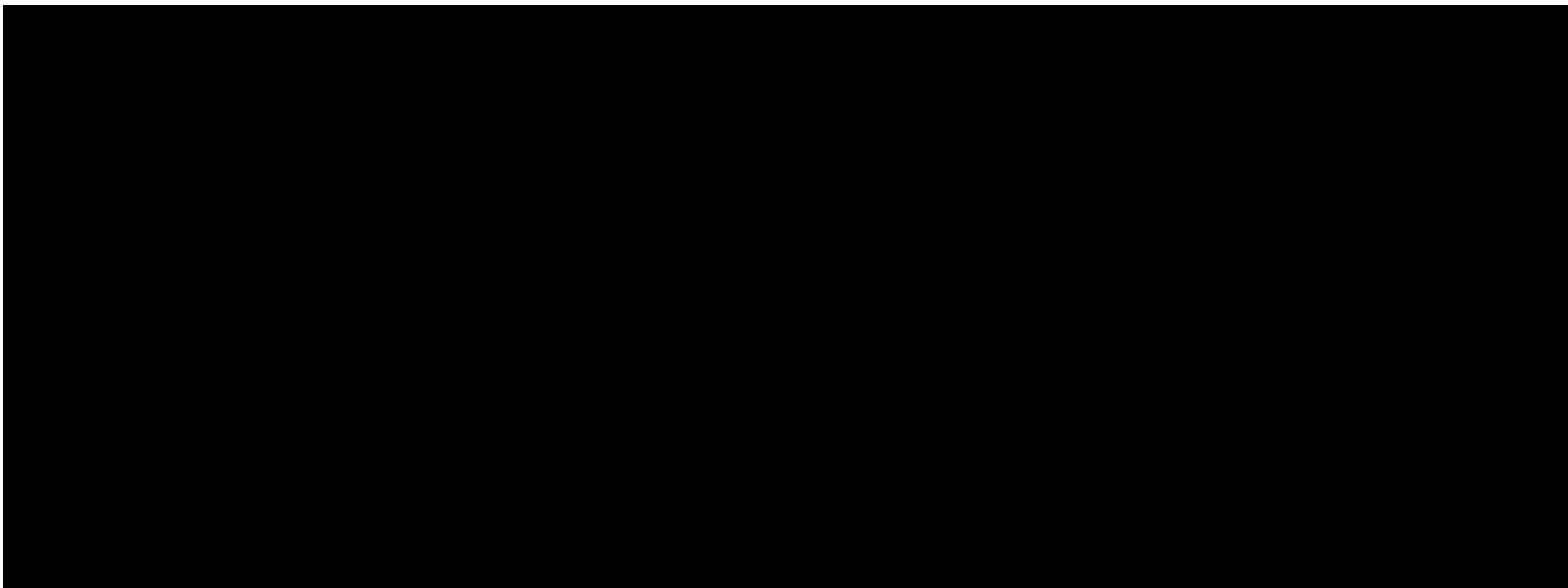


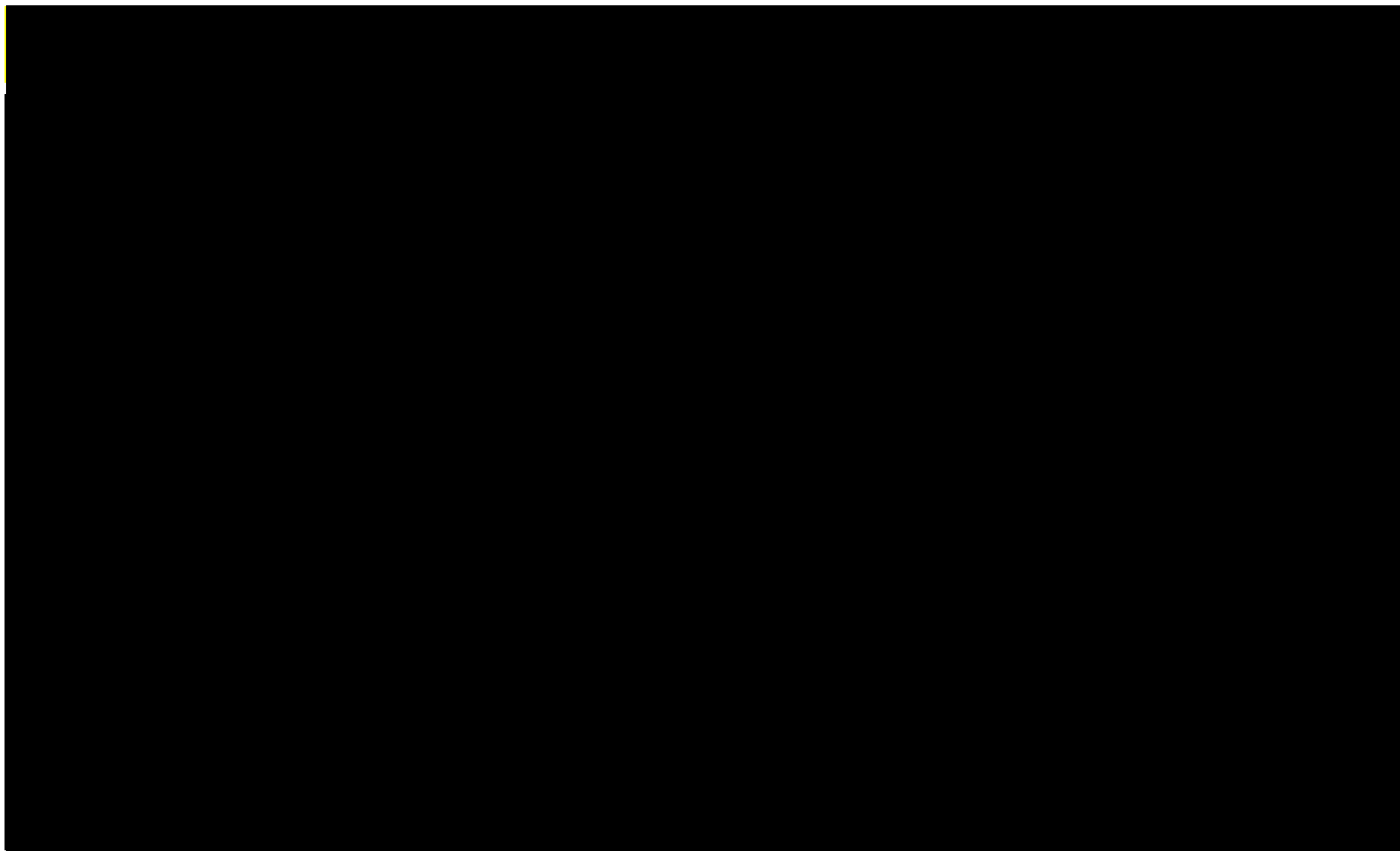


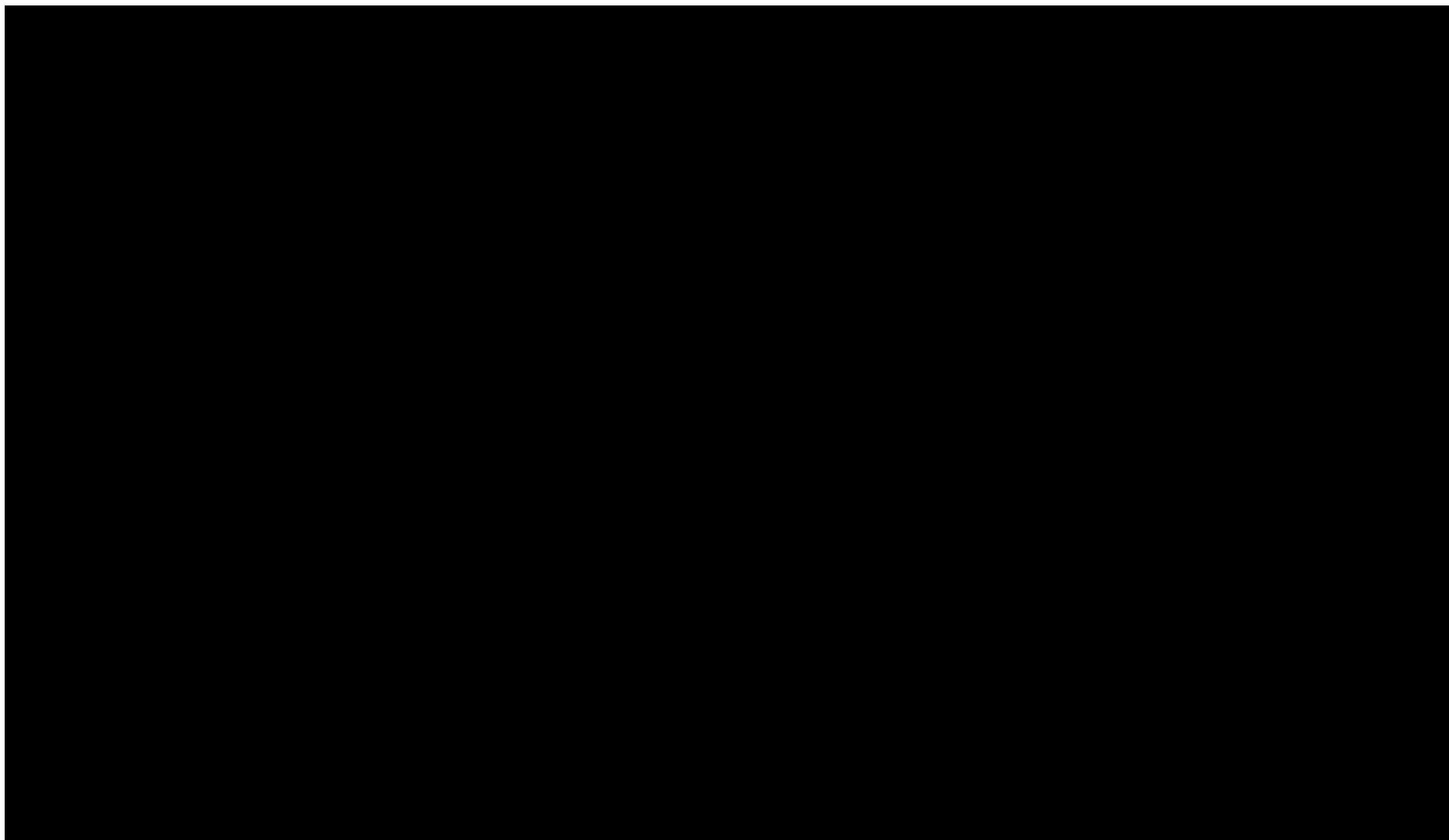


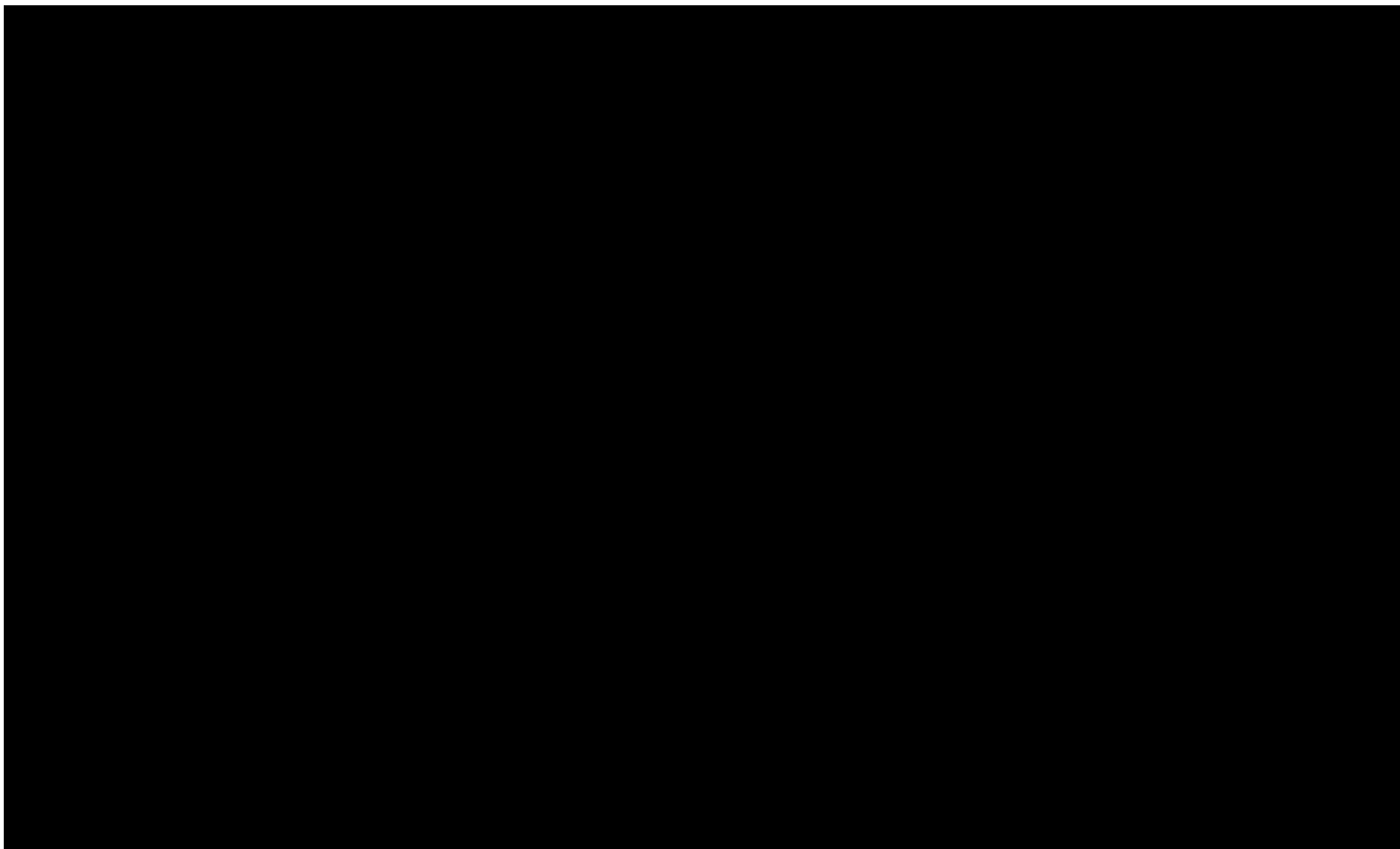


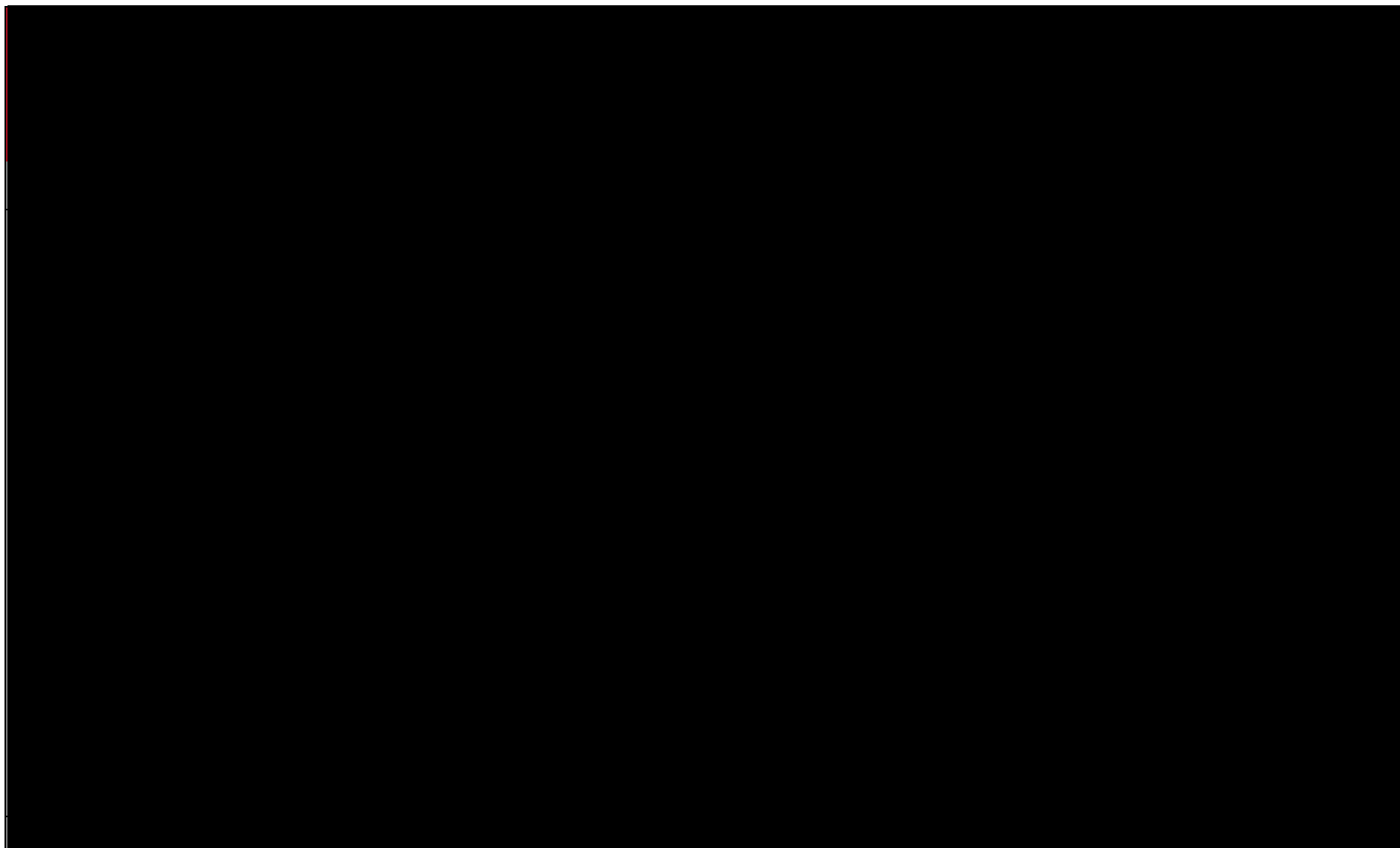


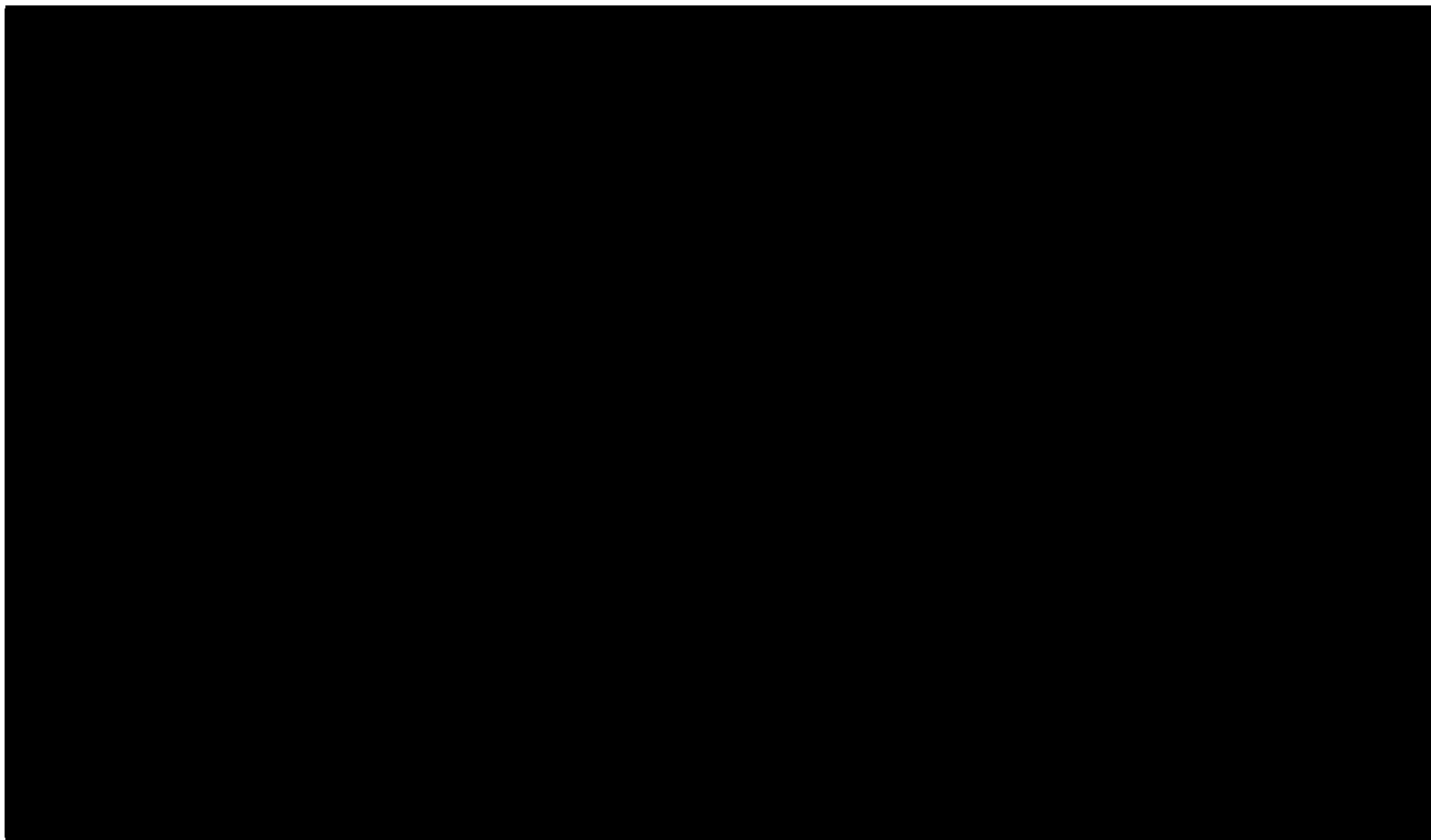


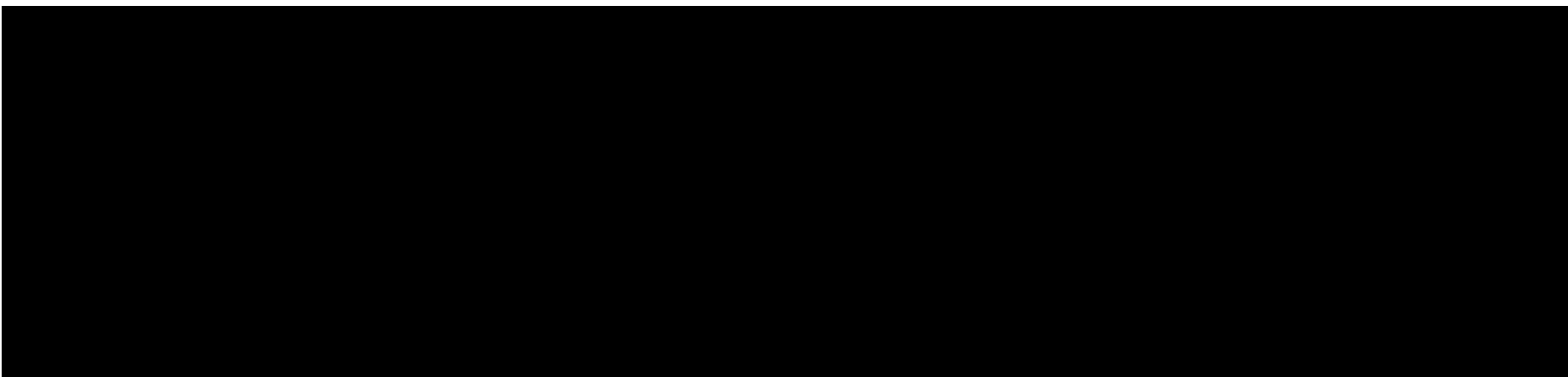
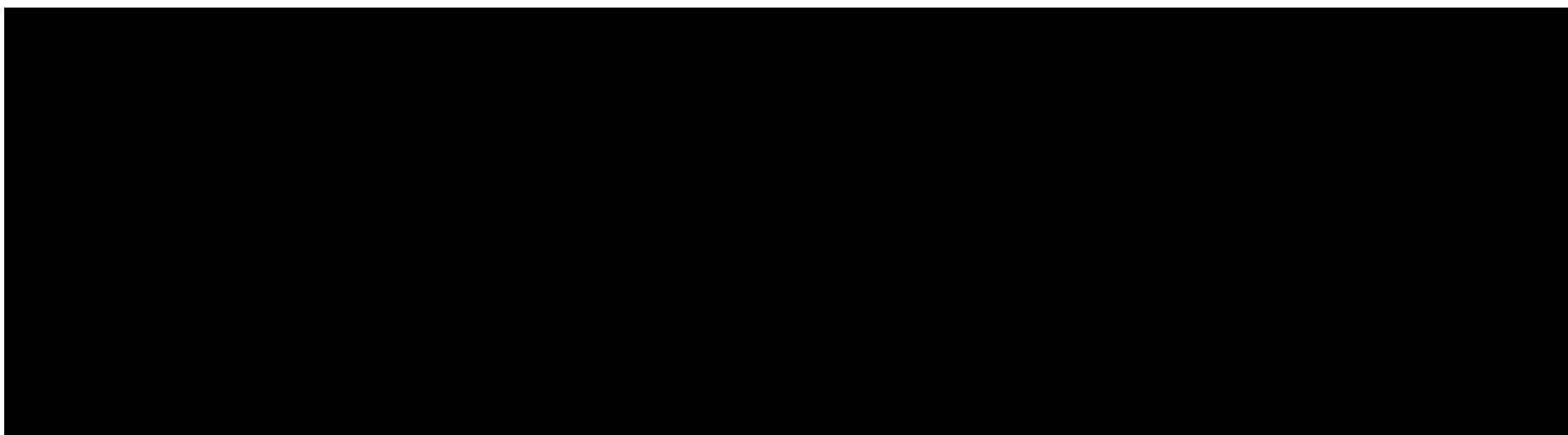


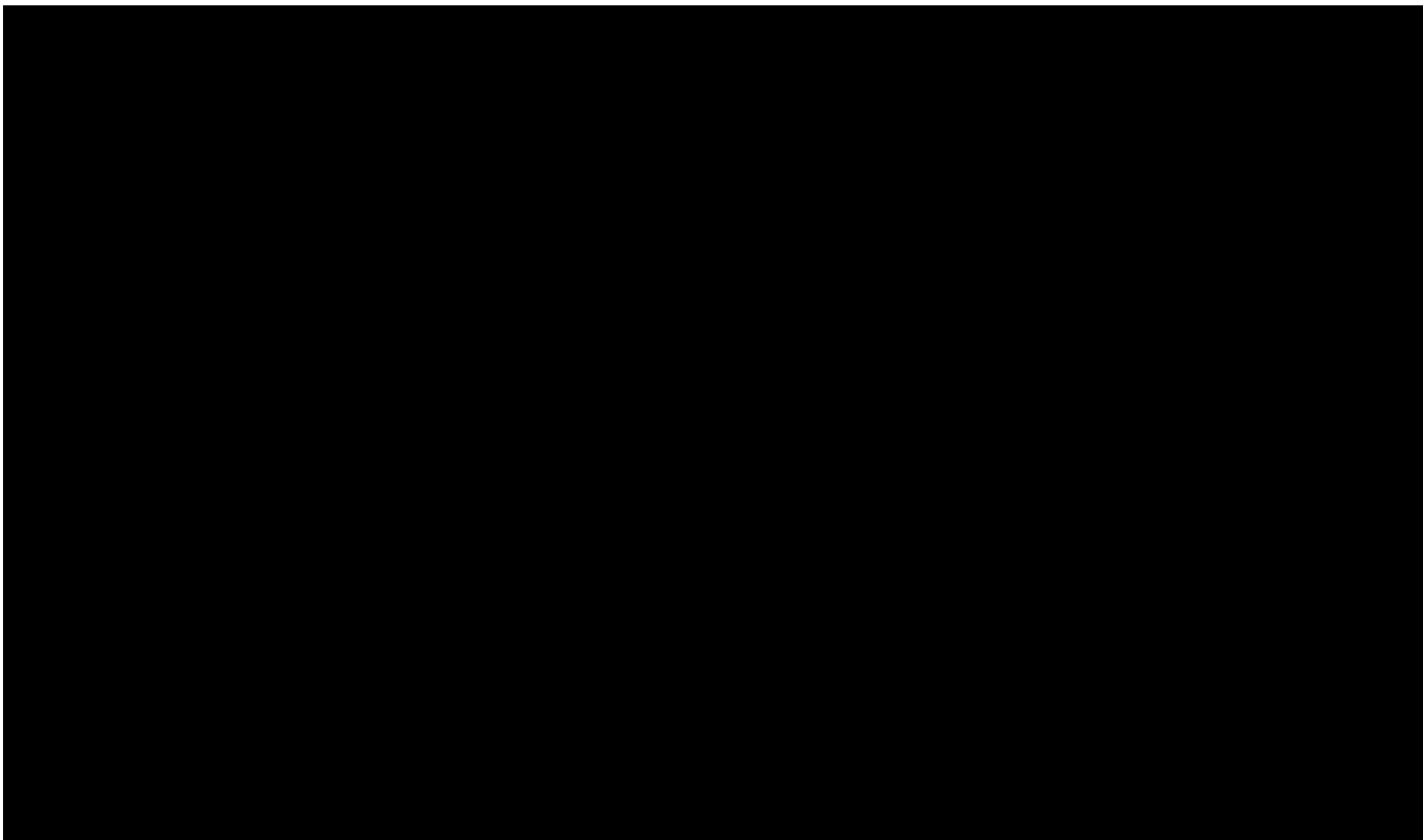


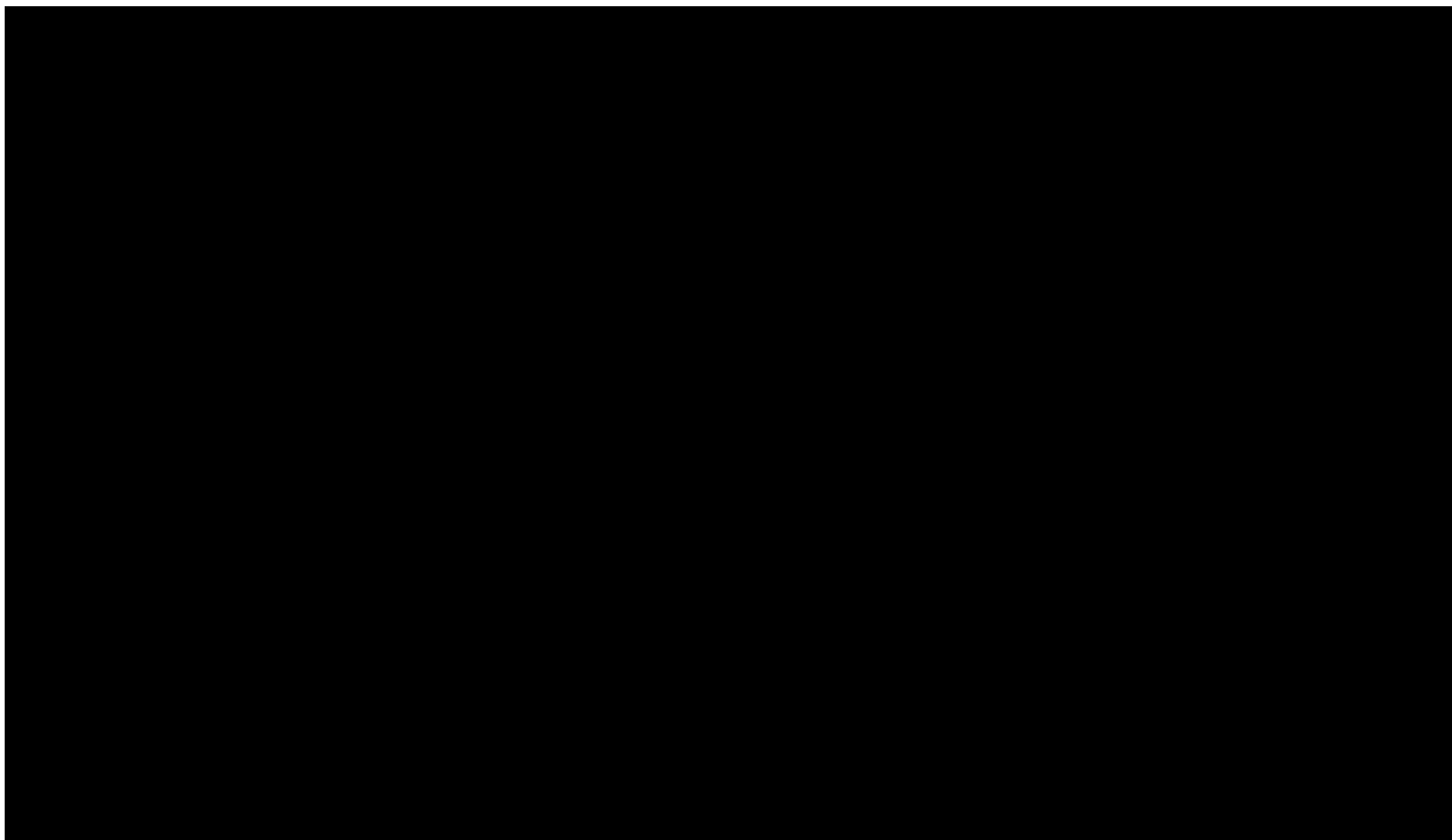


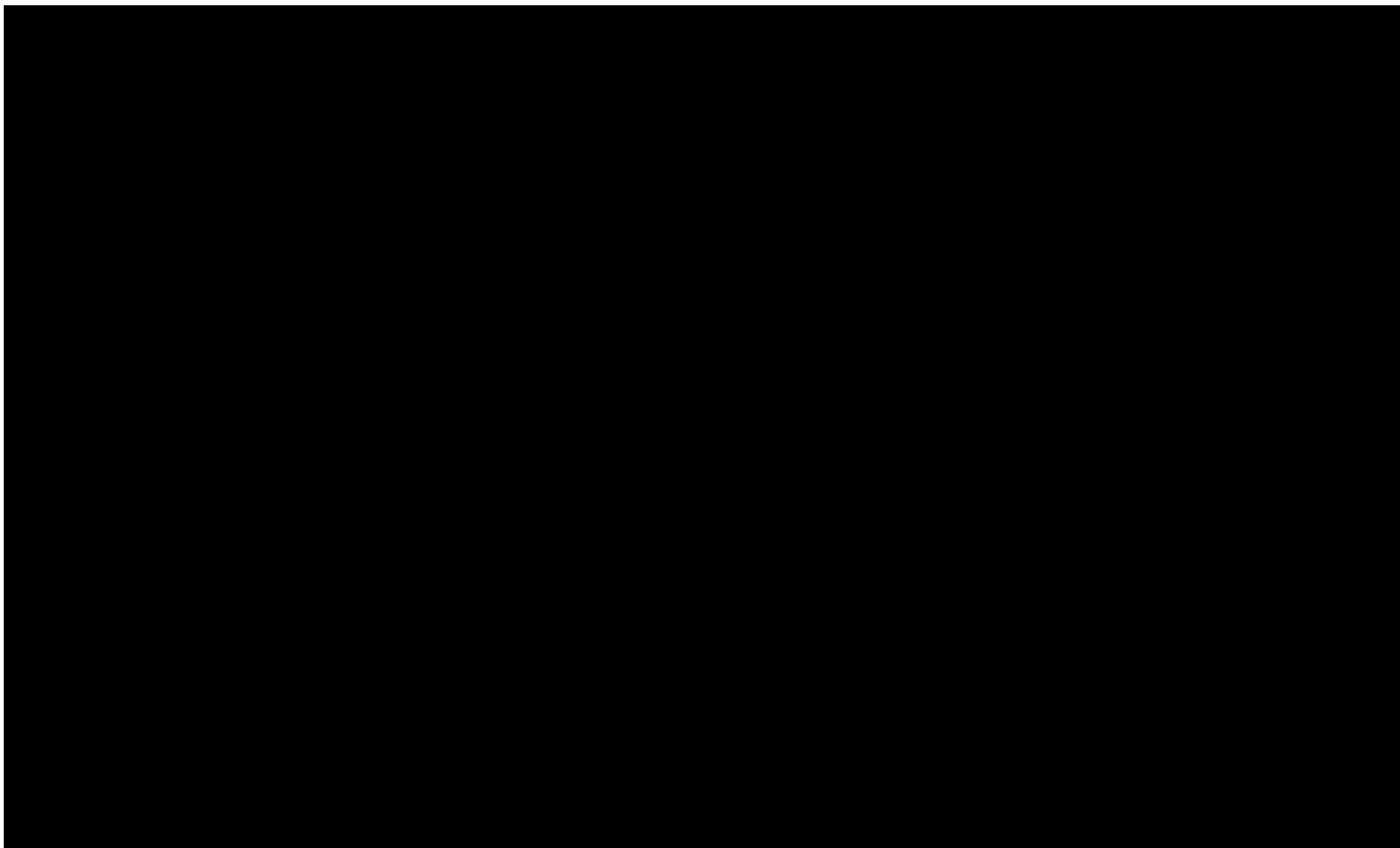


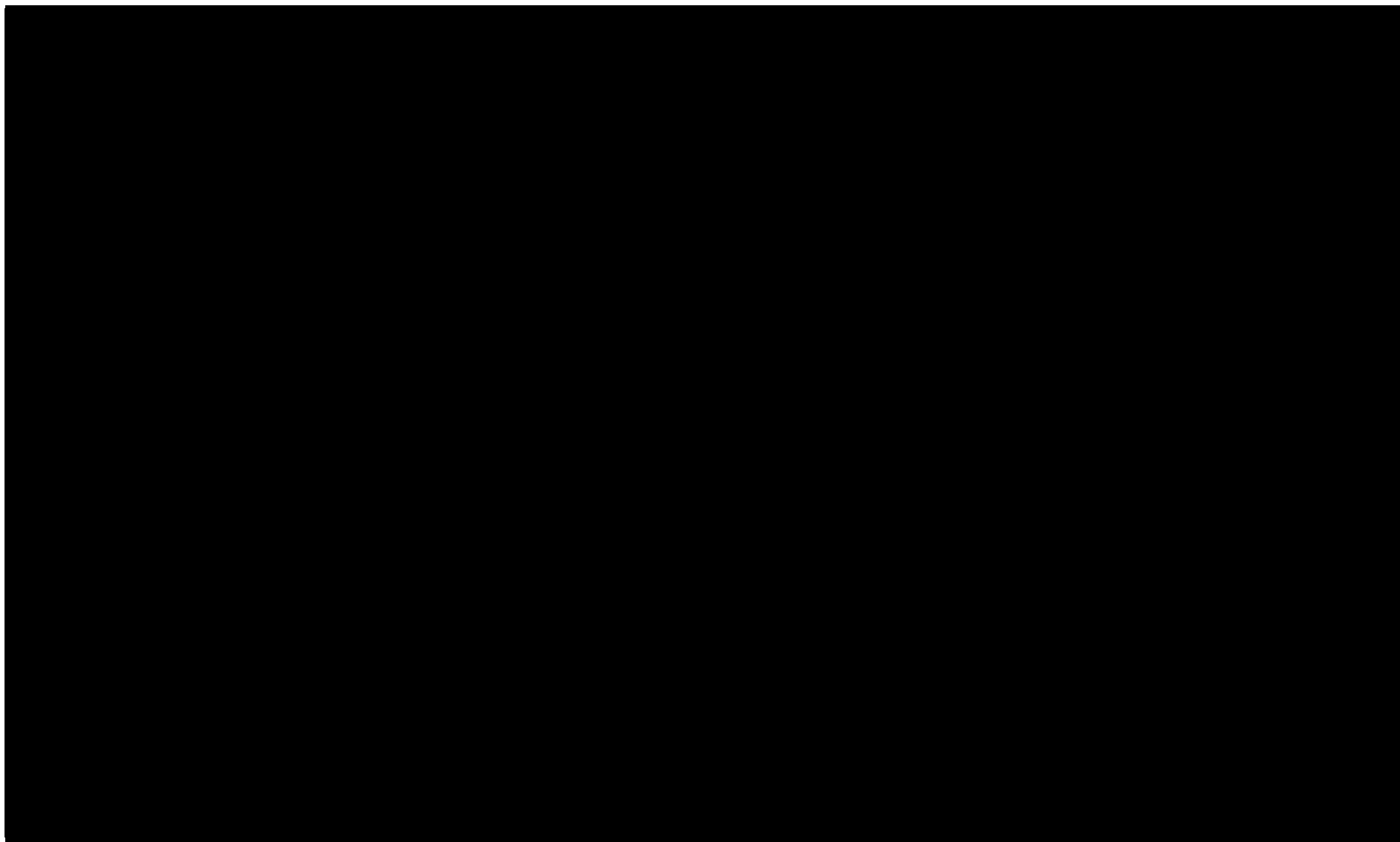


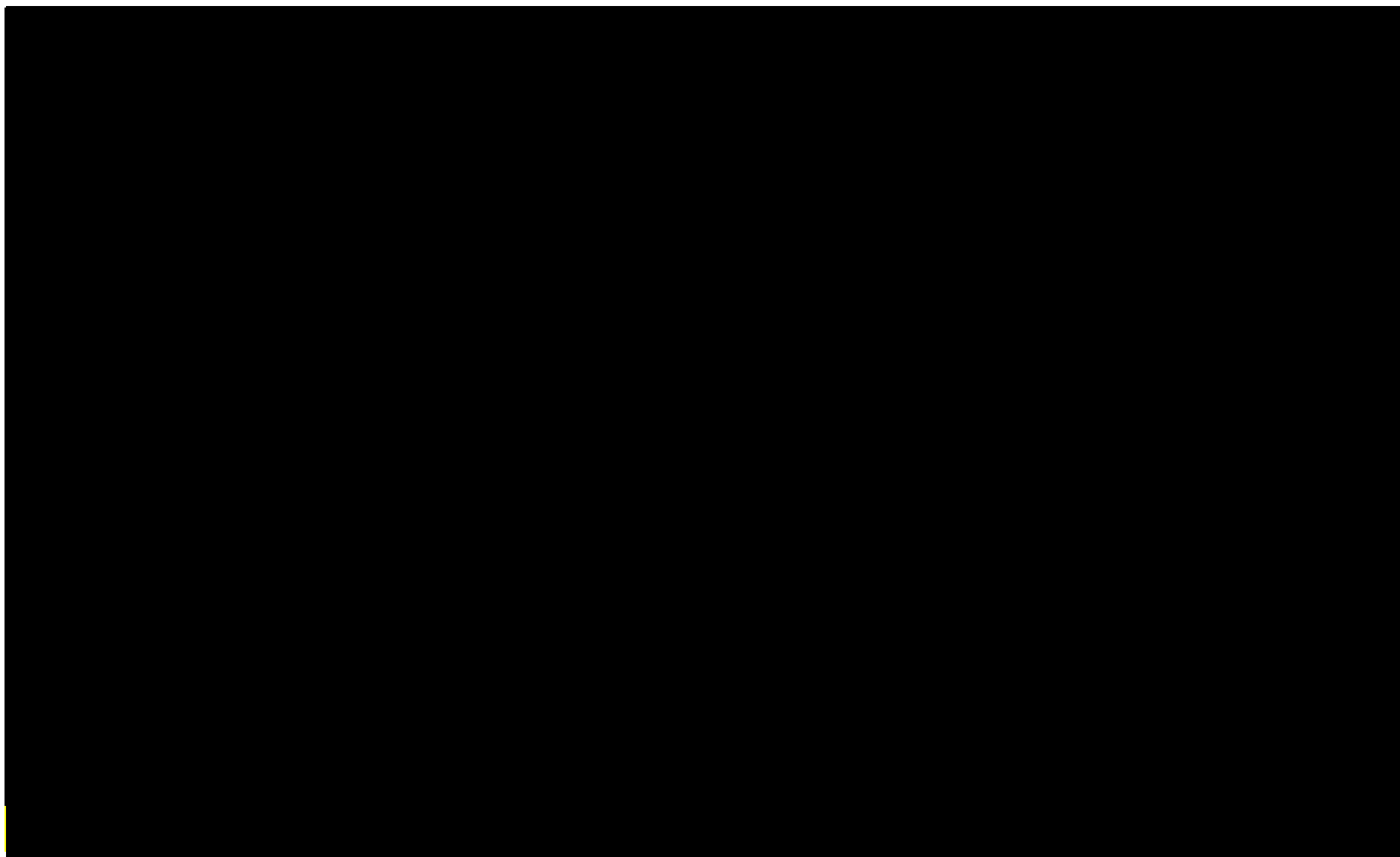


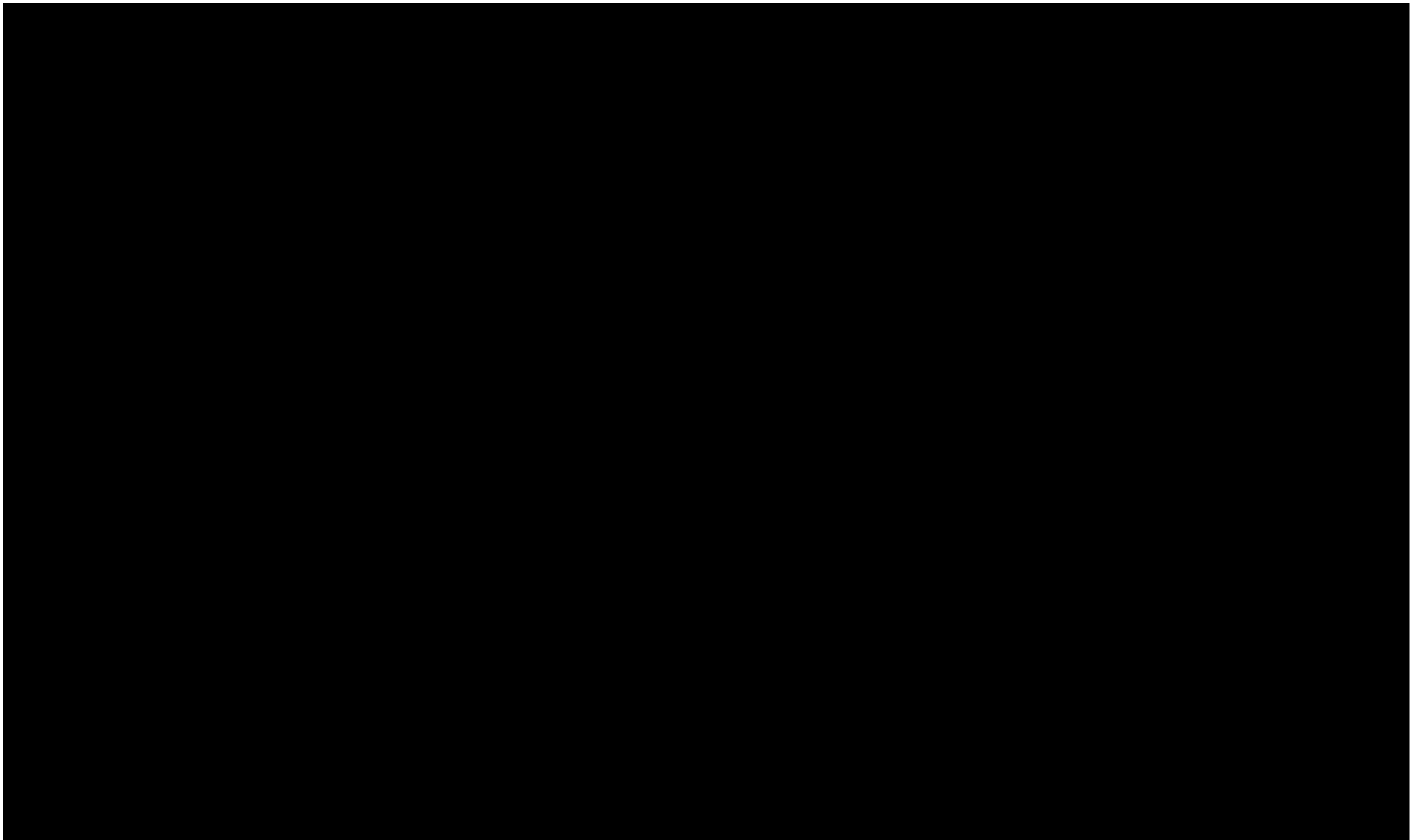


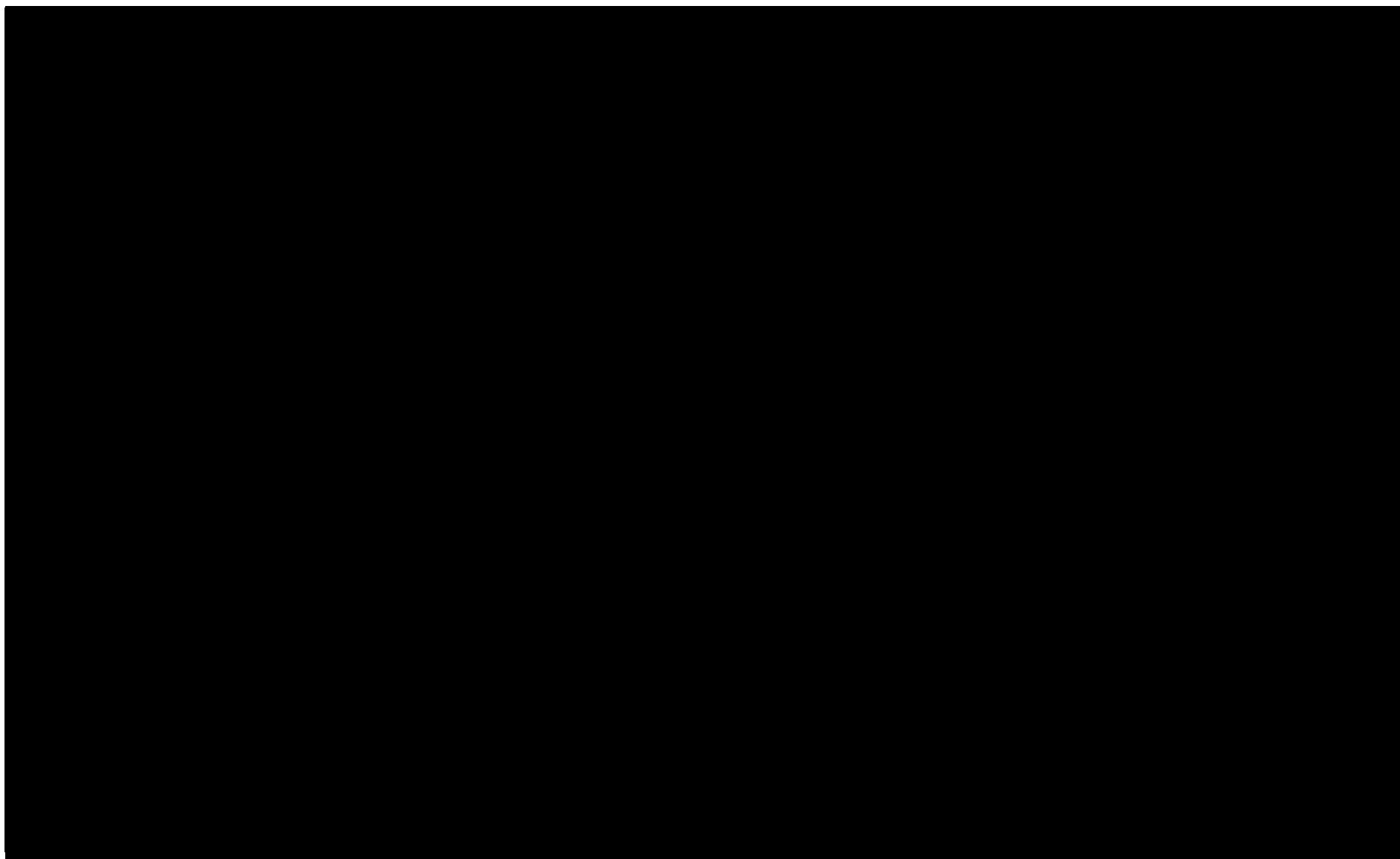


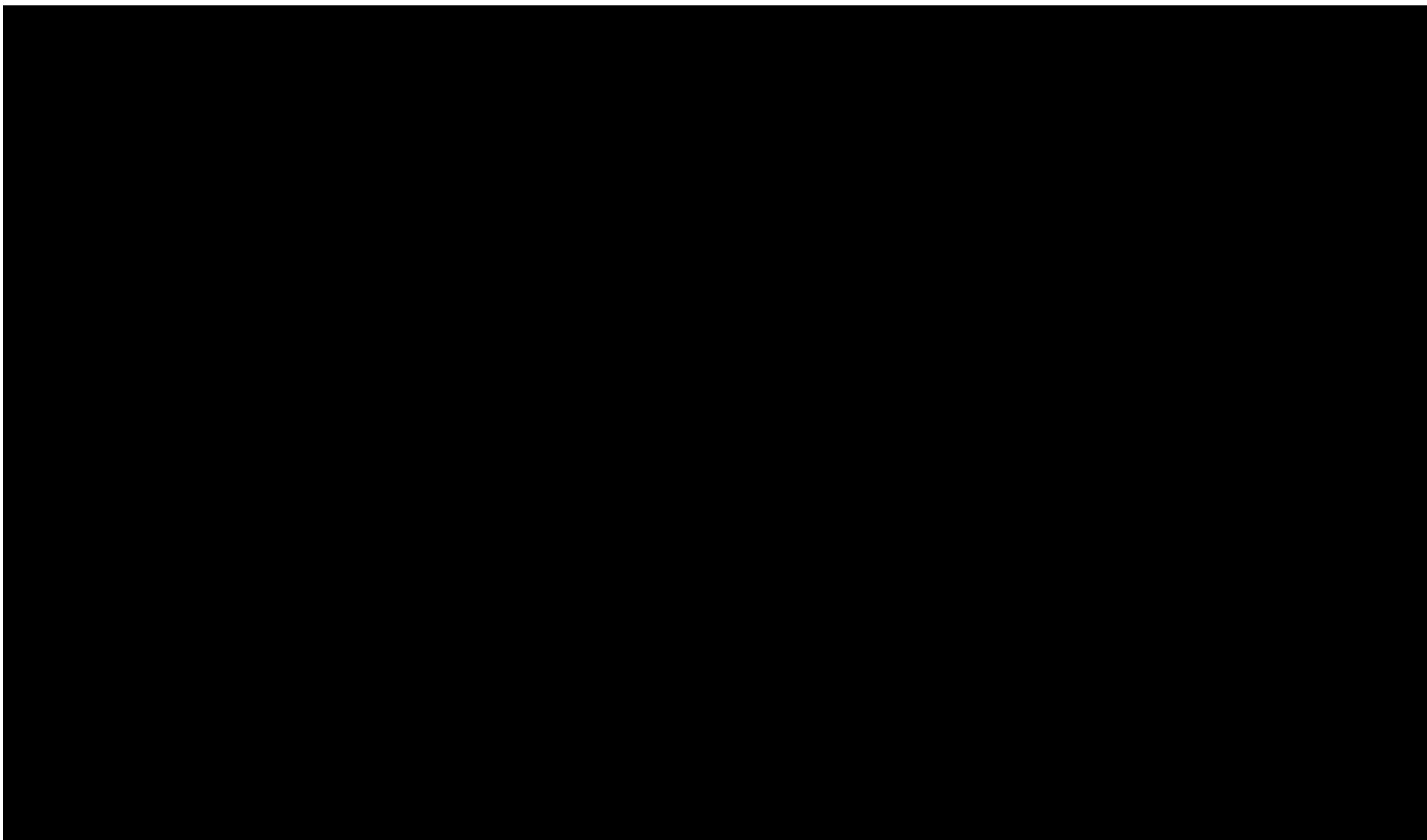


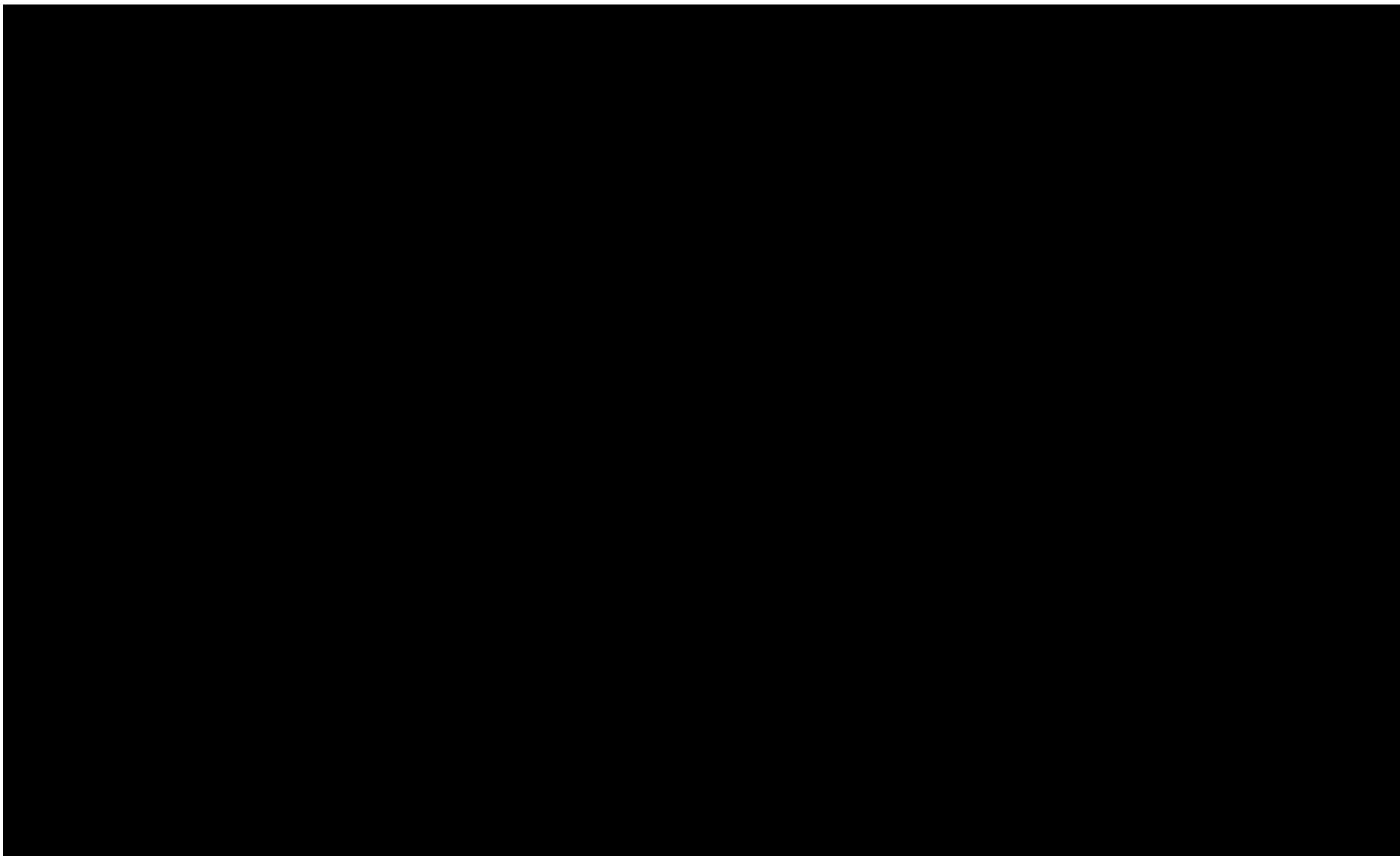


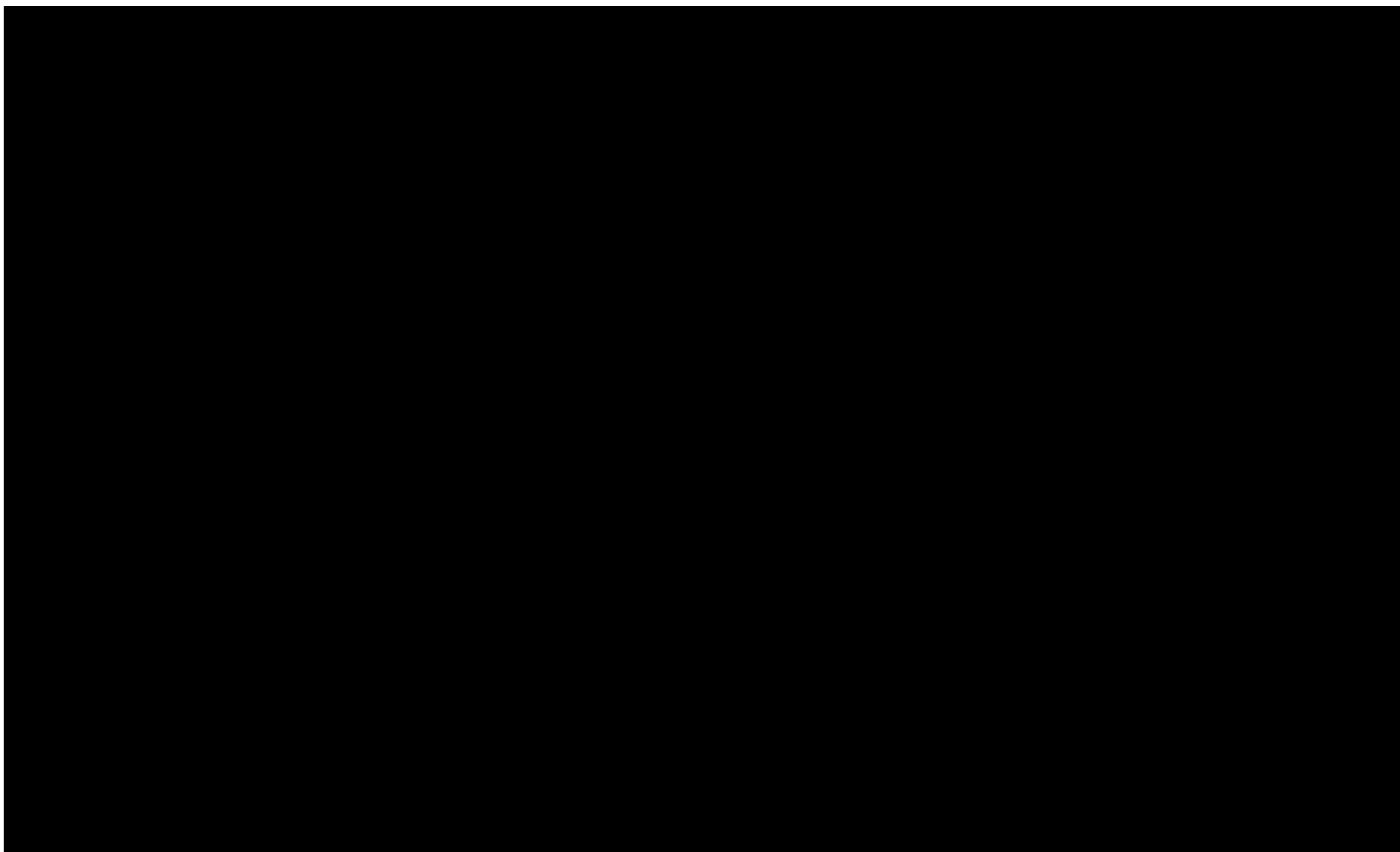


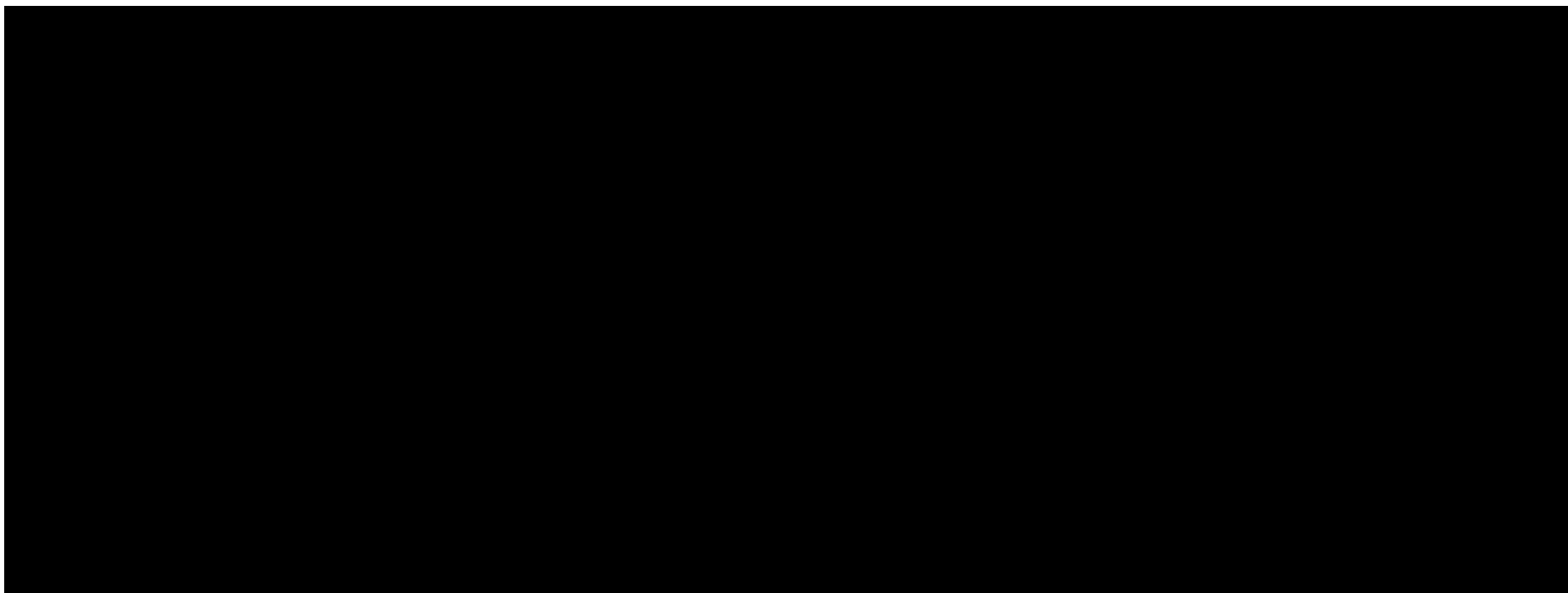


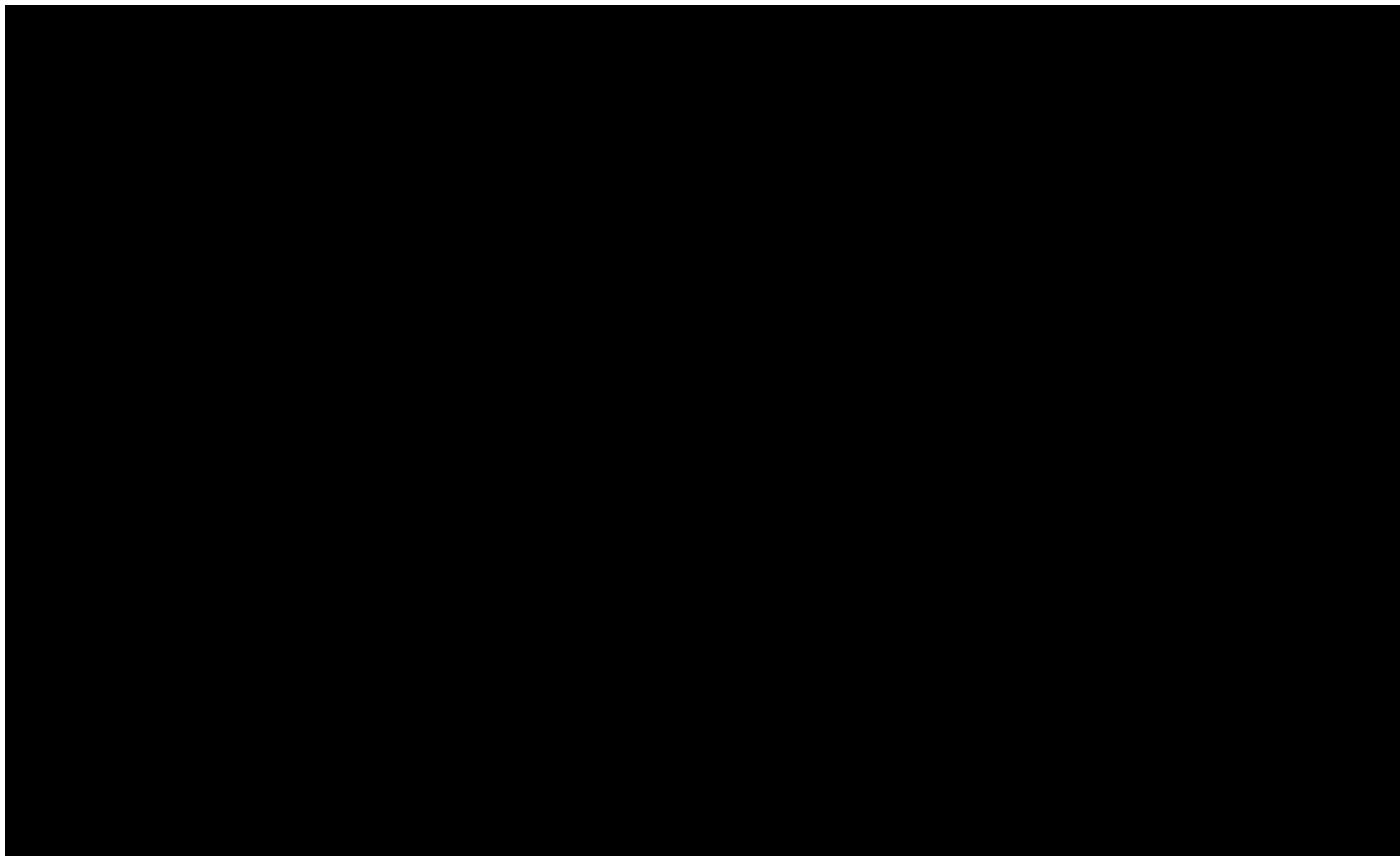


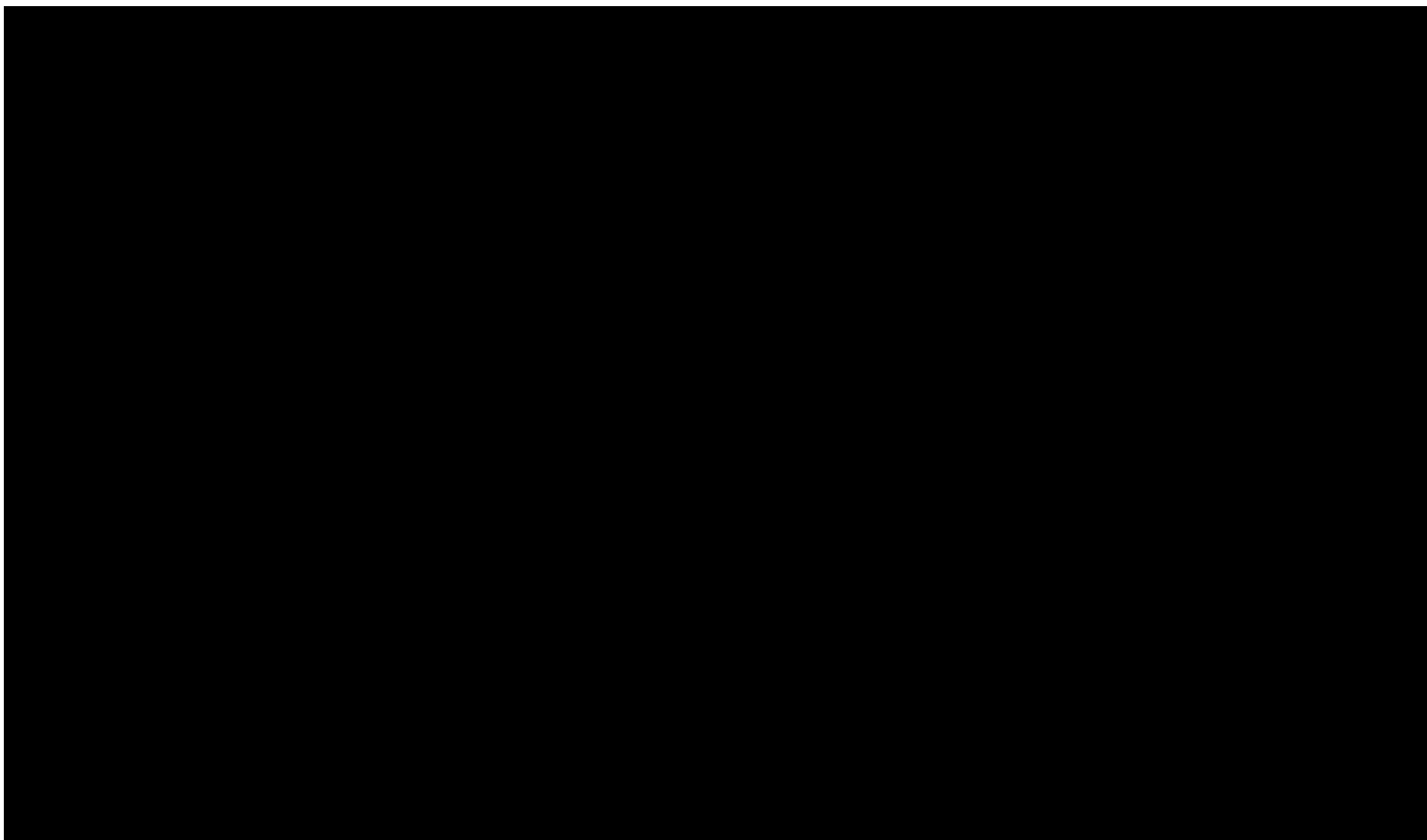


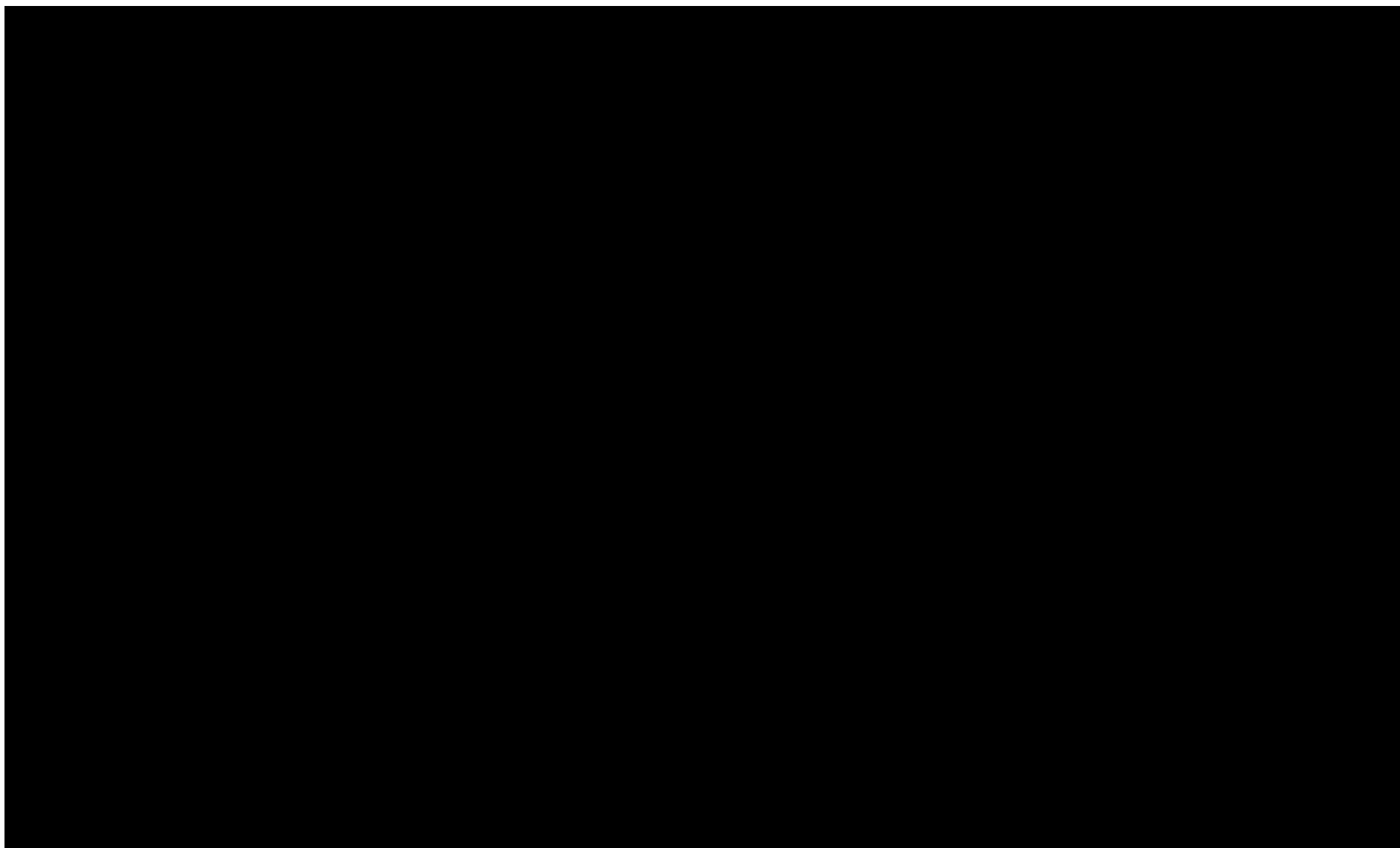


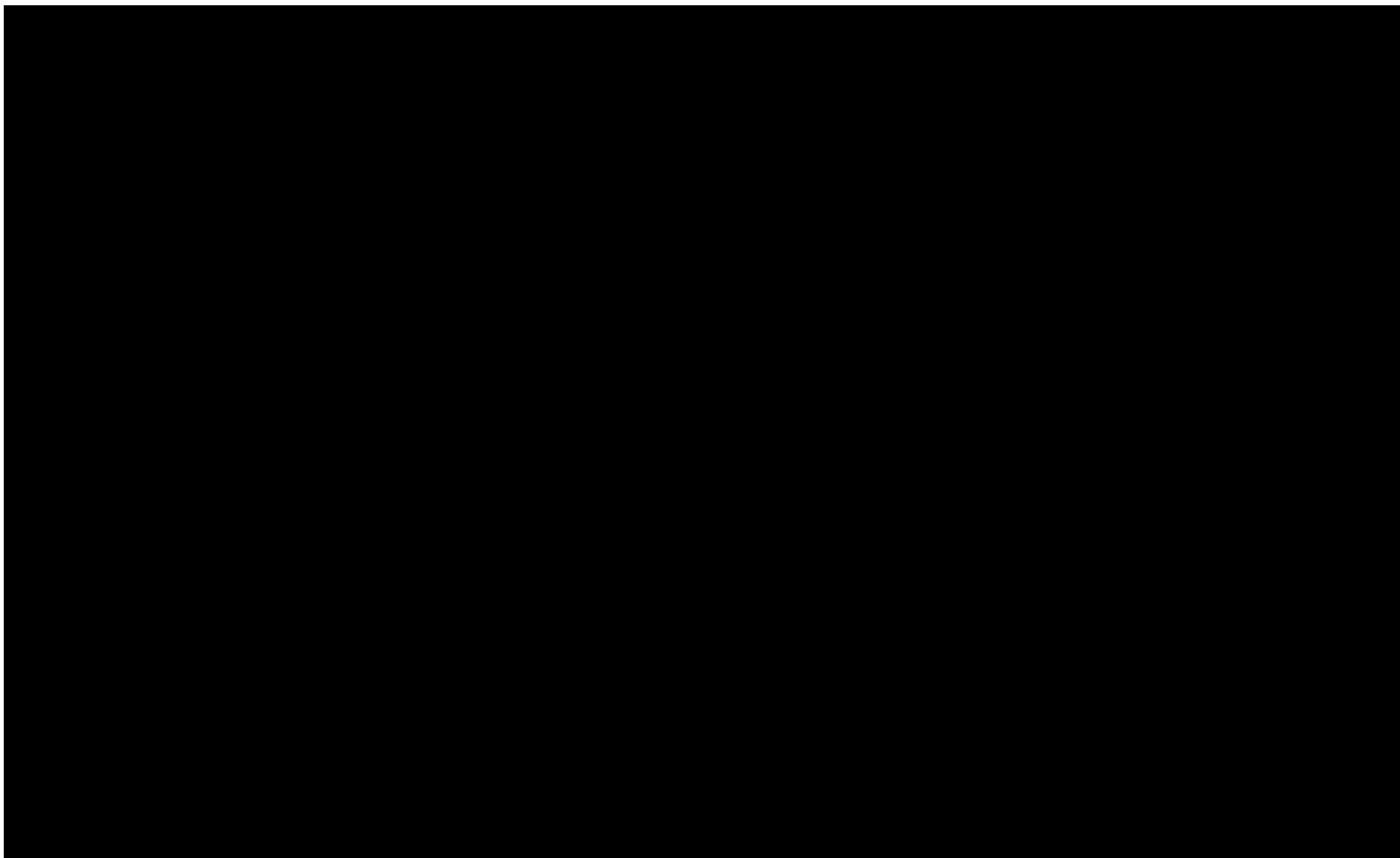


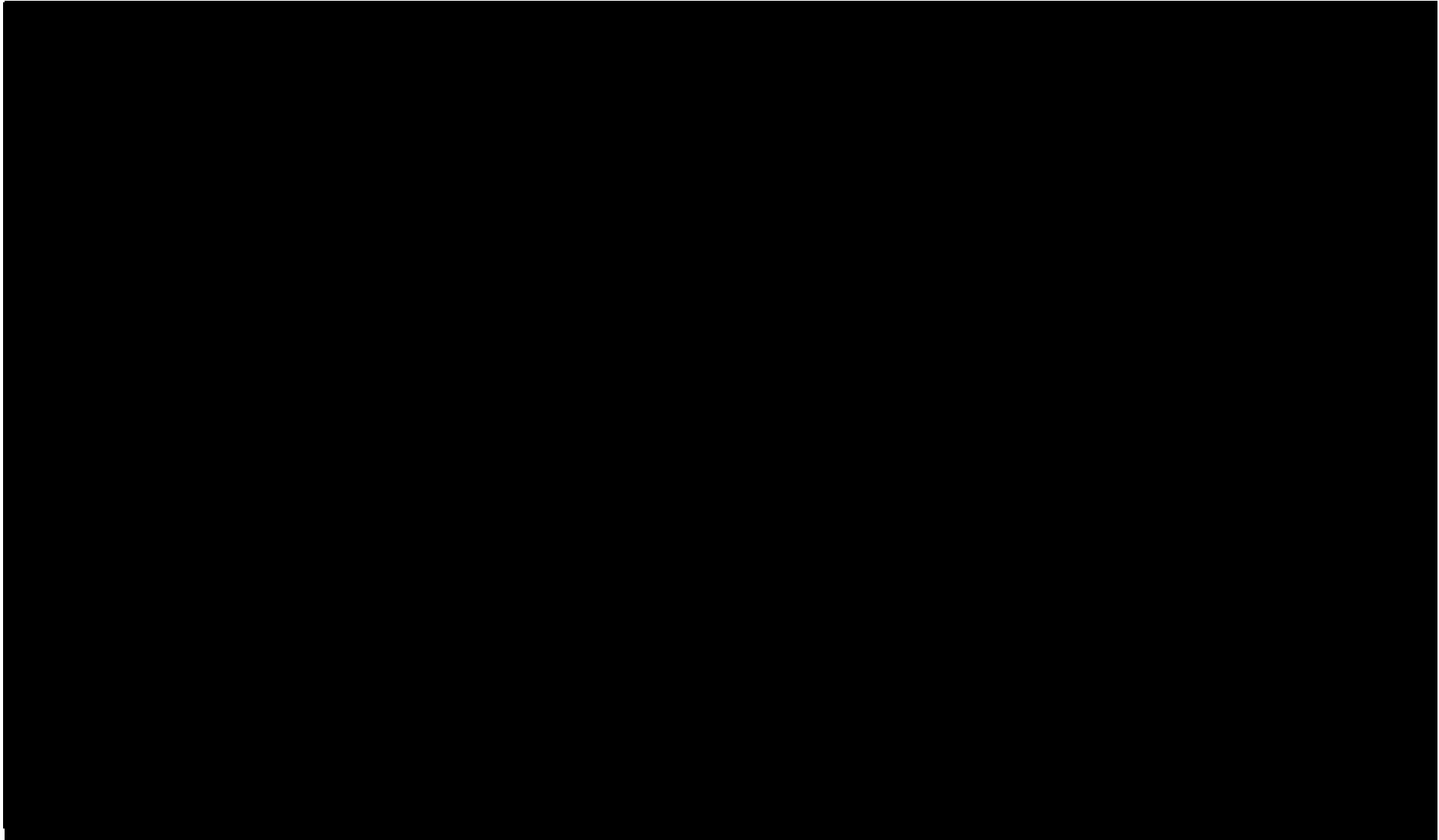














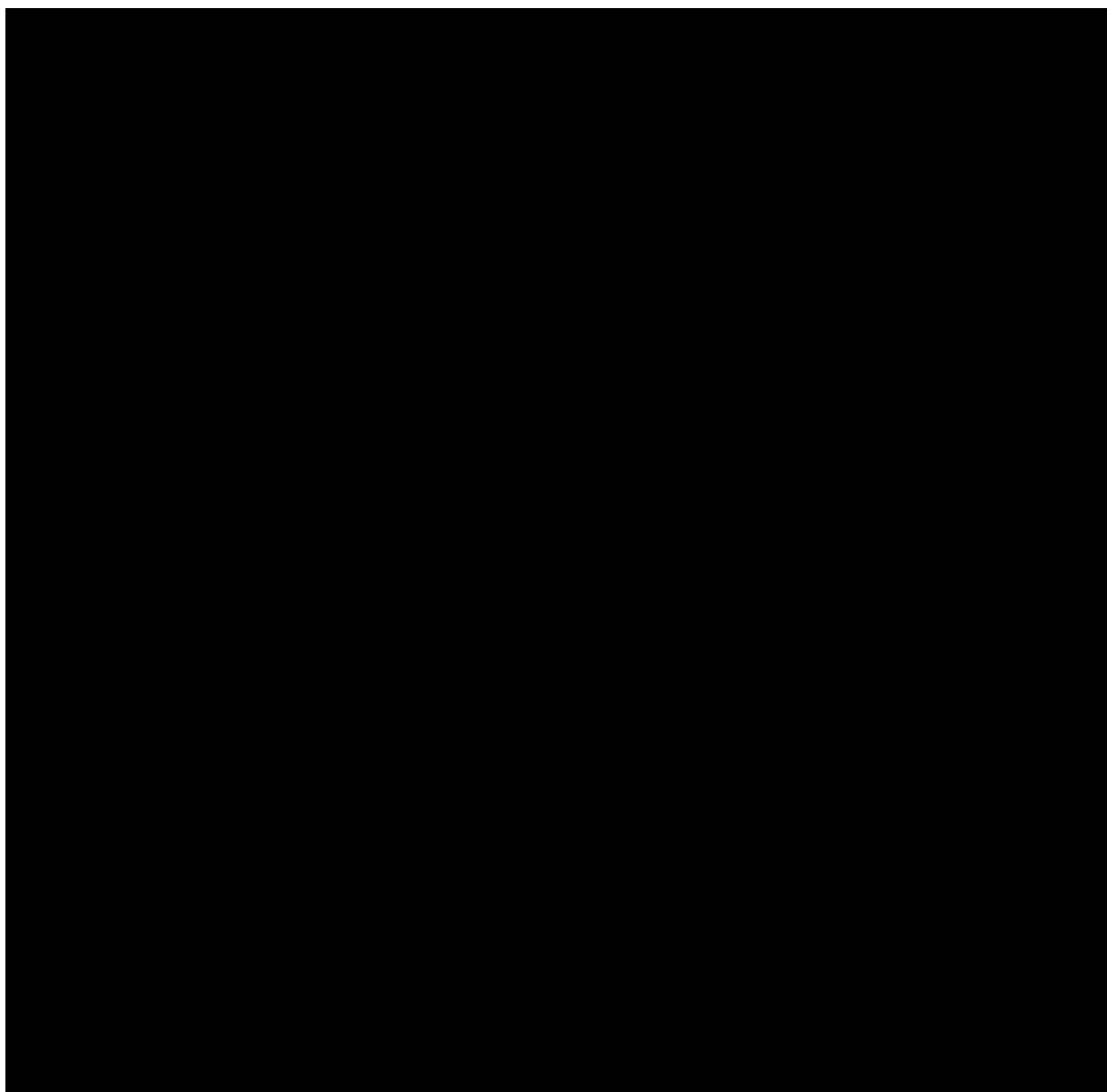
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

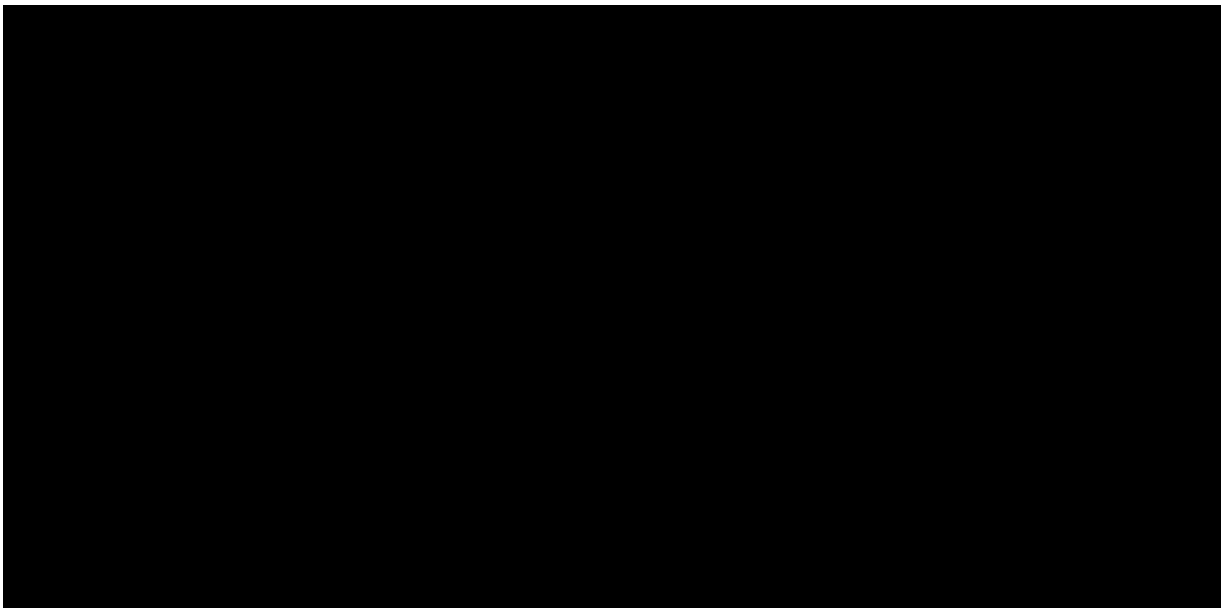
W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

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

Tabela 39.

Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości





Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

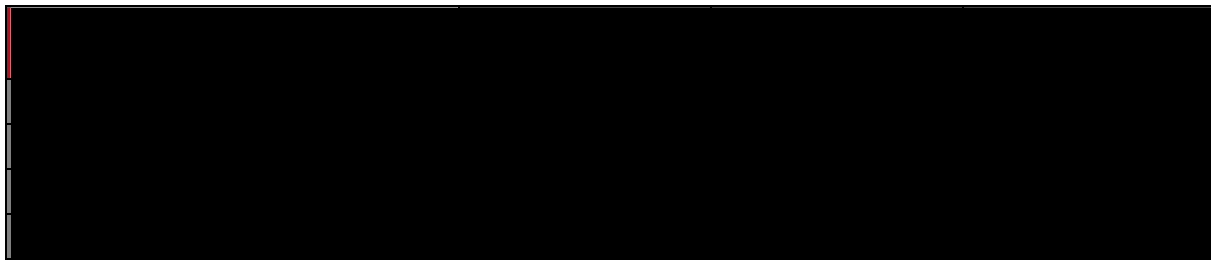
Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla TALA+ENZ vs ENZ w perspektywie NFZ z RSS

Tabela 41.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla TALA+ENZ vs ABI w perspektywie NFZ z RSS

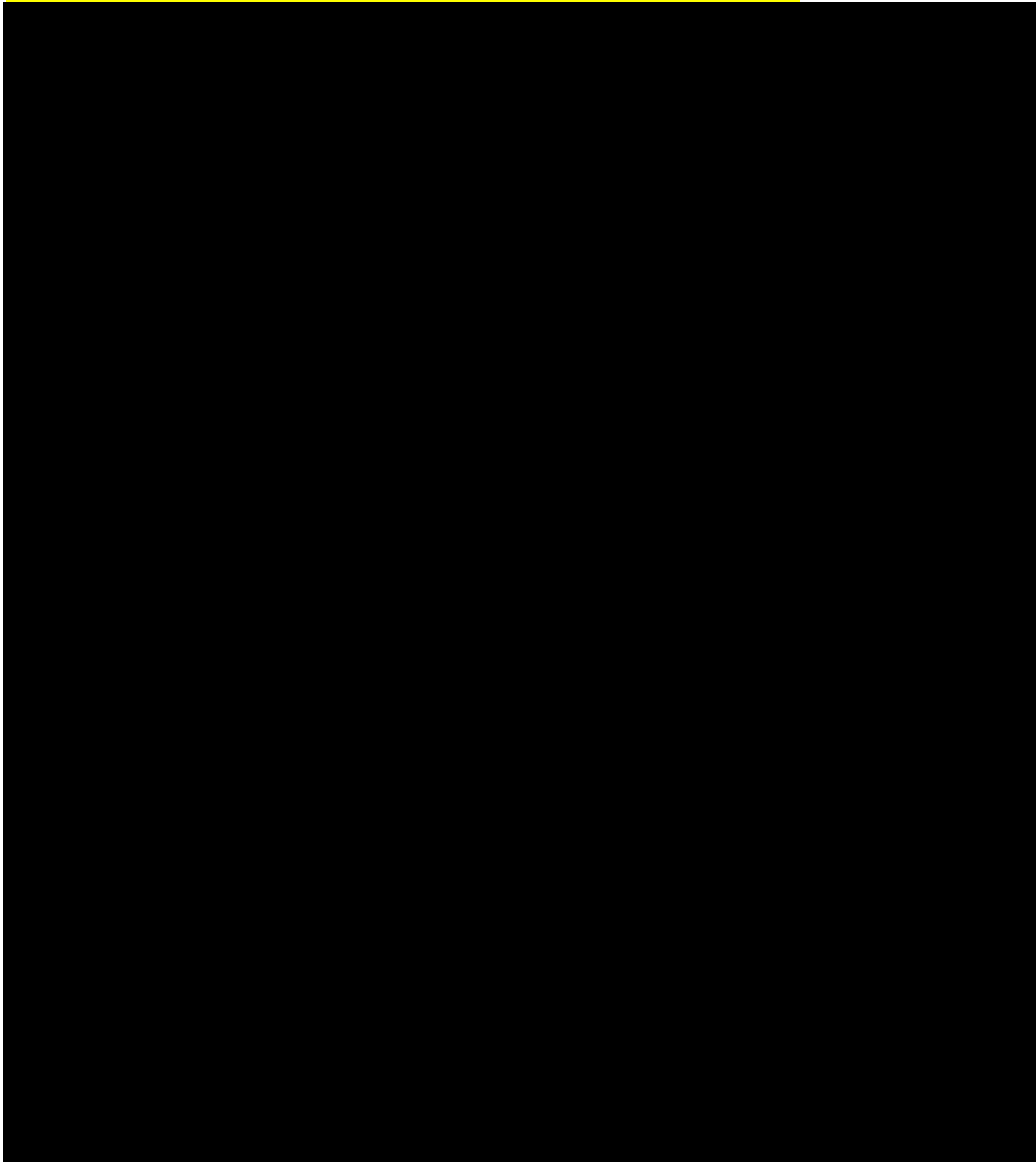


10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

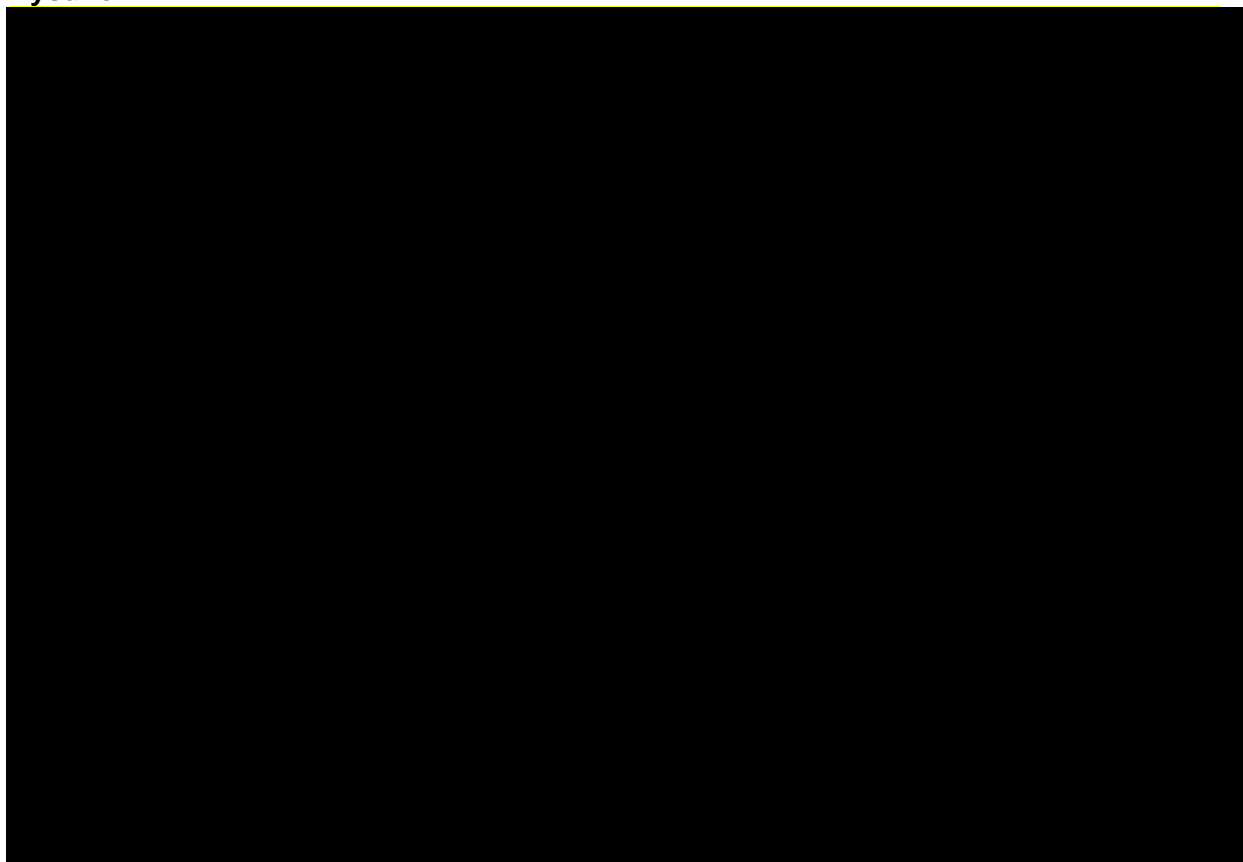
Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatorów.

Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

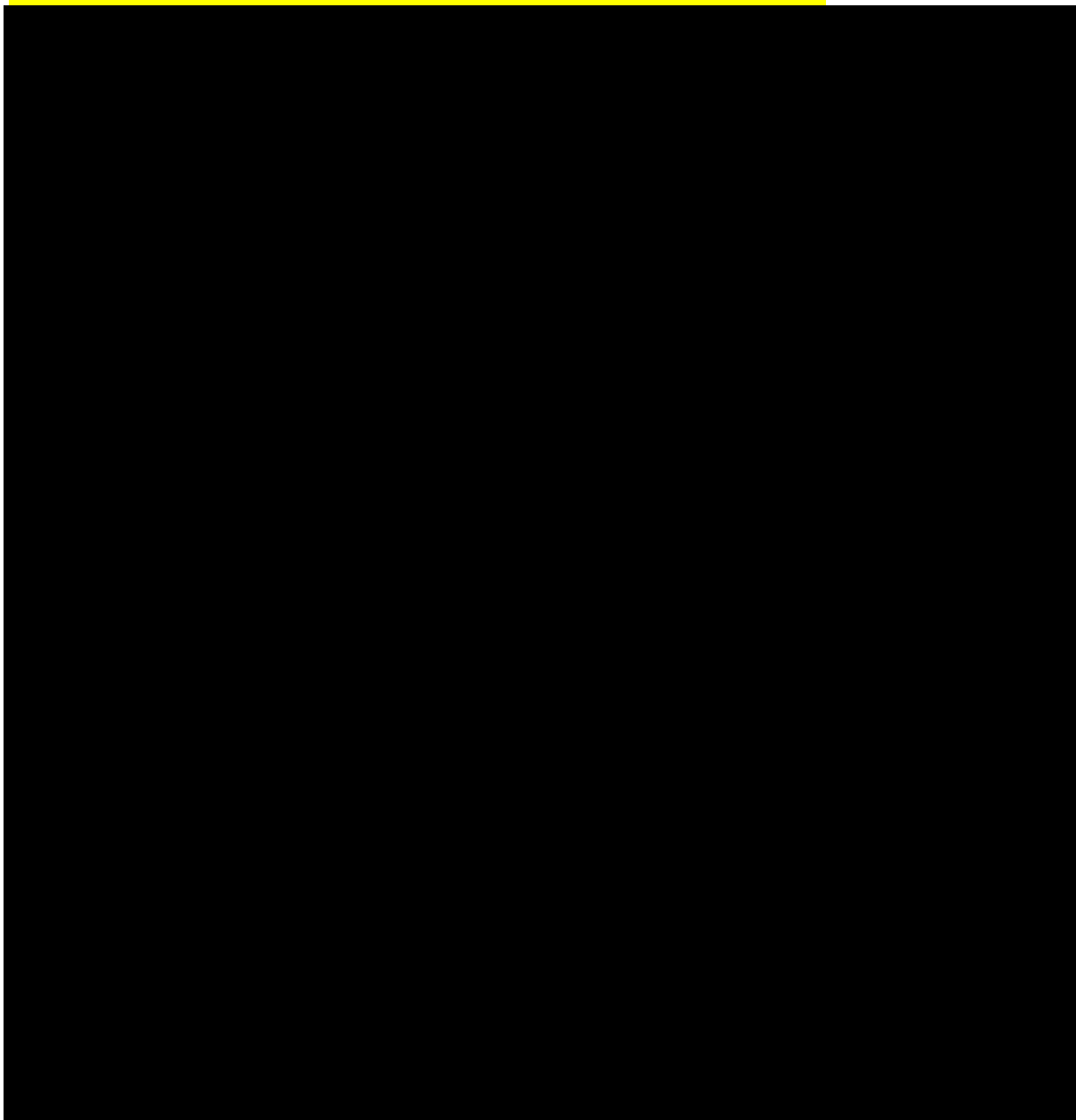
Rysunek 3.

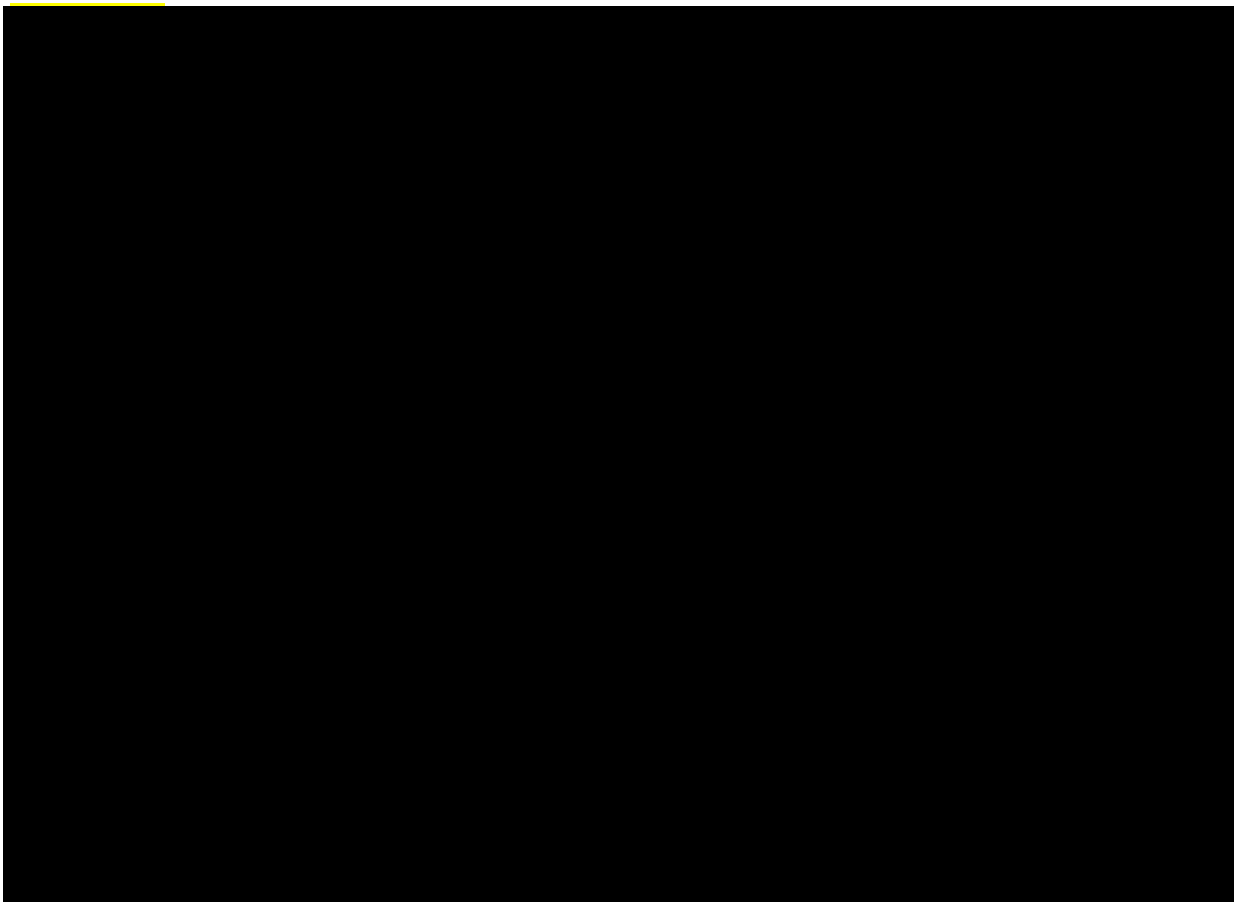


Rysunek 4.



Rysunek 5.





11. Walidacja modelu

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

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

11.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych

parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Wyniki walidacji wewnętrznej vs ENZ

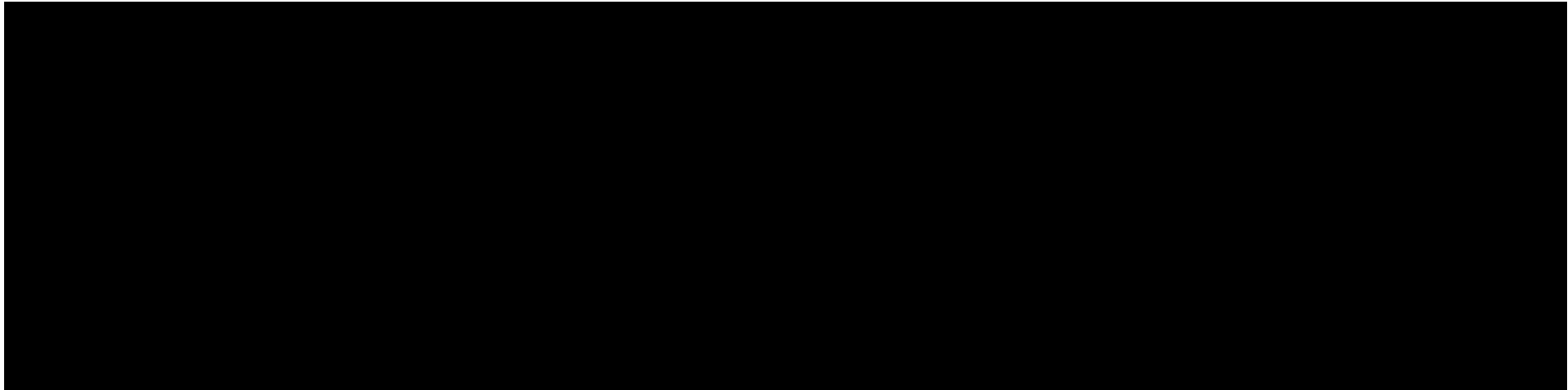
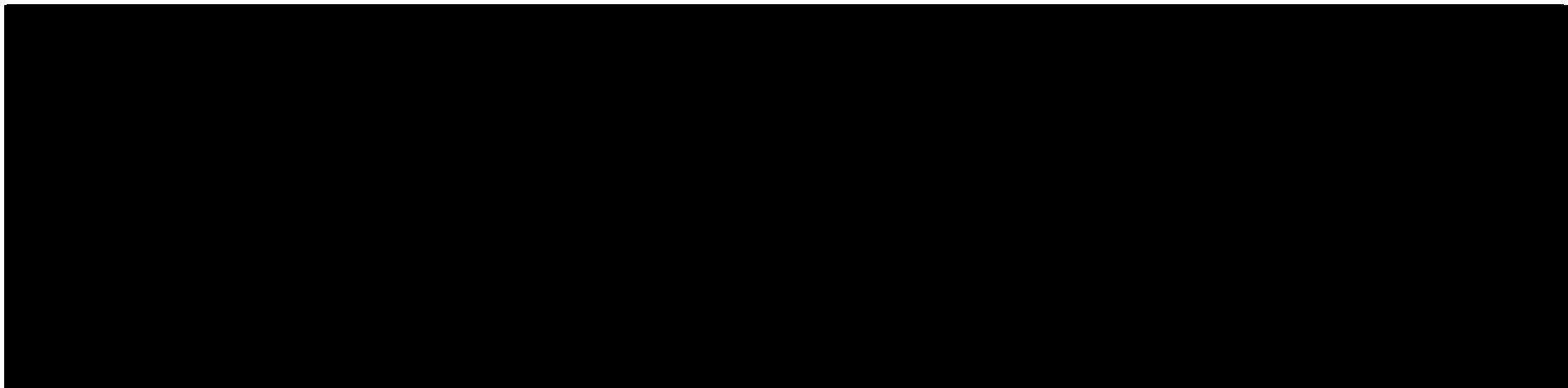
A large black rectangular area redacting the content of Table 42.

Tabela 43.
Wyniki walidacji wewnętrznej vs ABI

A large black rectangular area redacting the content of Table 43.

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

Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM. Poziom dopasowania opisano w rozdziale 5.3.

11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono analiz ekonomicznych, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

11.3. Walidacja zewnętrzna

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

12. Ograniczenia

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

Przyjęto, że uwzględnione w modelu druga i trzecia linia leczenia nie będą miały wpływu na PFS i OS prezentowany w *Analizie klinicznej* (jedynie dane z badań klinicznych uwzględnionych w *Analizie klinicznej* posłużyły do modelowania wyników zdrowotnych w modelu). Dzięki temu, wyniki modelu są bardziej elastyczne (możliwa jest łatwa modyfikacja kolejnych linii leczenia) oraz nie podlegają dodatkowemu ograniczeniu, jakie wiąże się z syntezą wyników zdrowotnych dla poszczególnych linii leczenia.

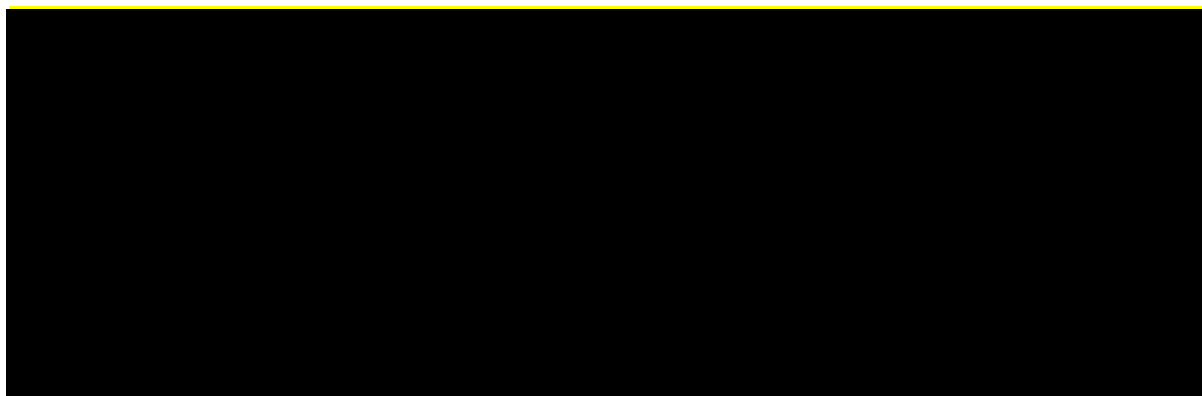
Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z ABI na wynikach porównania pośredniego – analiza MAIC. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe (*Analiza kliniczna*).

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania opłacalności stosowania w Polsce talazoparybu (Talzena®) stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem w leczeniu dorosłych chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, niekwalifikujących się do chemioterapii, u których występują mutacje w genach naprawy rekombinacji homologicznej (HRR) względem enzalutamidu i octanu abirateronu. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

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

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



Finansowanie talazoparybu u chorych w pierwszej linii leczenia przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu raka gruczołu krokowego z mutacjami HRR. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia, tj. publikacji oceniających opłacalność kosztową talazoparybu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami.

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

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

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

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

Kryteria włączenia badań:

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

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli

poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 44.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

| Nr | Zapytanie | Liczba trafień |
|----|--|----------------|
| #1 | (prostatic OR prostate) | 276 241 |
| #2 | (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR tumoral OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR neoplastic OR malignancy OR malignancies OR malignant) | 5 804 161 |
| #3 | #1 AND #2 | 223 261 |
| #4 | ("castrate-resistant" OR "castrate resistant" OR "castrate-refractory" OR "castrate refractory" OR "castration-resistant" OR "castration resistant" OR "castration-refractory" OR "castration refractory" OR "hormone-refractory" OR "hormone refractory" OR "hormone-resistant" OR "hormone resistant" OR "hormone-independent" OR "hormone independent" OR "androgen-insensitive" OR "androgen insensitive" OR "androgen-resistant" OR "androgen resistant" OR "androgen-independent" OR "androgen independent") | 21 721 |
| #5 | #3 AND #4 | 19 778 |
| #6 | ("mCRPC" OR "CRPC" OR "HRPC" OR "mHRPC") | 8 047 |
| #7 | #5 OR #6 | 20 251 |
| #8 | ("quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR VAS OR "visual analogue scale" OR HUI OR "health utilities index") | 215 759 |
| #9 | #7 AND #8 | 186 |

Data ostatniego wyszukiwania: 19.02.2024

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

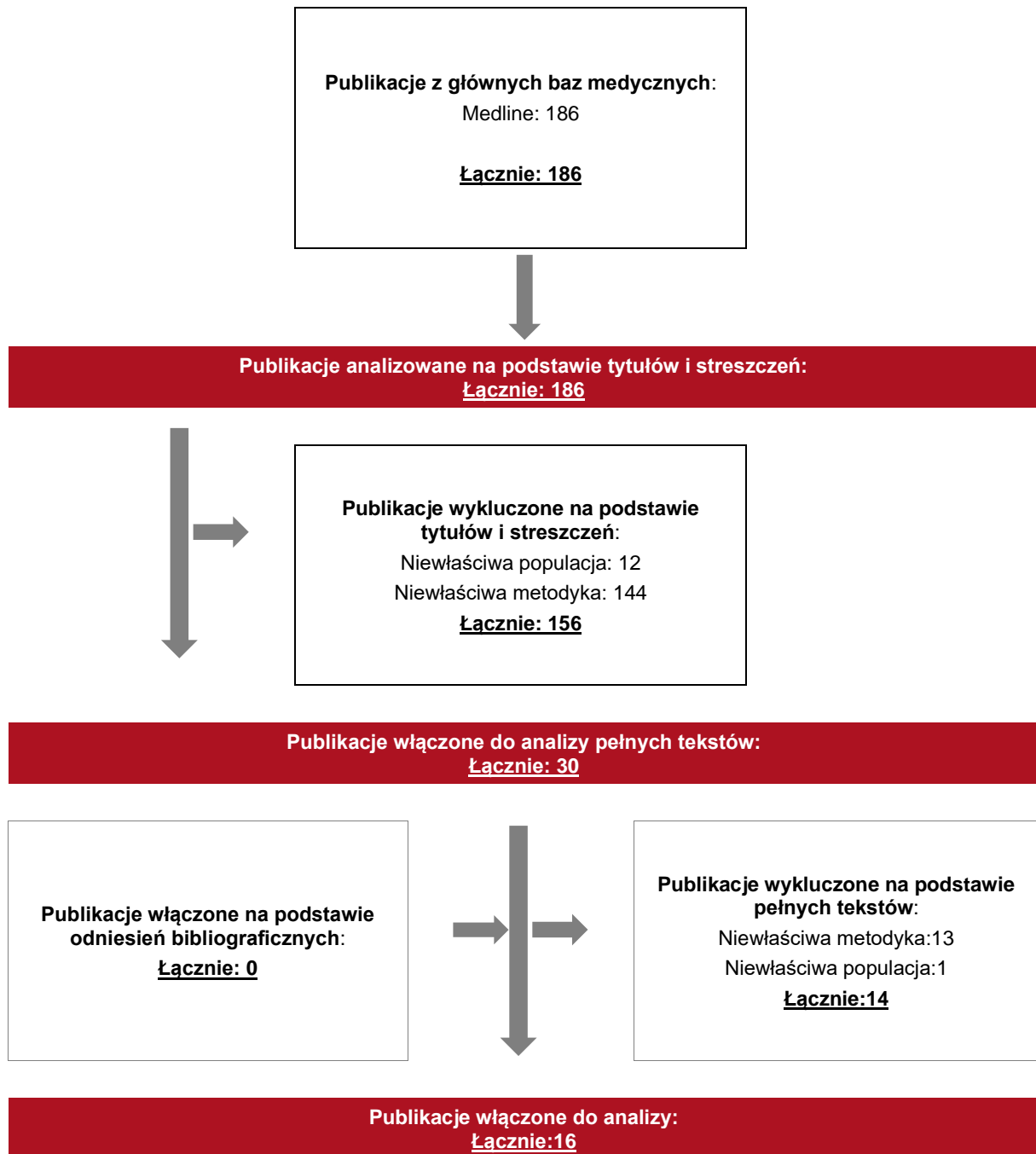
15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 7.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej w bazie Medline odnaleziono 186 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 30 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 16 publikacji do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 16 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Fizazi 2023, Murasawa 2019, Saad 2017, Heidenreich 2016, Nilsson 2016, Lloyd 2015, Mercier 2018, Zeng 2022, Fizazi 2020, Kretschmer 2020, Kuppen 2019, Devlin 2017, Lorient 2015, Ghatnekar 2014, Diels 2015, Skaltsa 2014.*

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

Tabela 45.

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

| Autor badania i rok publikacji | Metody pomiaru jakości życia | Stan choroby | Jakość życia / zmiana jakości życia | Zakres zmienności |
|--------------------------------|------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------|
| Fizazi 2023 | EQ-5D-5L | Baseline - ramię 177Lu-PSMA-617 | 0,711 | 0,60-0,84 |
| | | Baseline - ramię SoC | 0,721 | 0,63-0,84 |
| | | Cycle 6, week 1, day 1 - ramię 177Lu-PSMA-617 | 0,749 | 0,63-0,88 |
| | | Cycle 6, week 1, day 1 - ramię SoC | 0,777 | 0,65-1,00 |
| | | End of treatment - ramię 177Lu-PSMA-617 | 0,644 | 0,53-0,84 |
| | | End of treatment - ramię Soc | 0,646 | 0,55-0,84 |

| Autor badania i rok publikacji | Metody pomiaru jakości życia | Stan choroby | Jakość życia / zmiana jakości życia | Zakres zmienności |
|--------------------------------|------------------------------|--|-------------------------------------|--------------------------------|
| Murasawa 2019 | EQ-5D-5L | Distant metastatic CRPC | 0,84 | +/-0,17 |
| Saad 2017 | EQ-5D | mCRPC – badanie PREVAIL | 0,829 | SD – 0,154 |
| Heidenreich 2016 | EQ-5D utility index | mCRPC | ENZ - 0,81 BIC – 0,83 | ENZ SD – 0,20 BIC SD – 0,18 |
| Nilsson 2016 | EQ-5D utility index | mCRPC | Radium-223 - 0,56 placebo – 0,50 | b.d. |
| Lloyd 2015 | EQ-5D-5L utility | Niewielkie symptomy przed chemioterapią | 0,830 | SD +/- 0,126 |
| | | Symptomatyczne CRPC przed chemioterapią | 0,625 | SD +/- 0,173 |
| | | Otrzymujący chemioterapię | 0,692 | SD +/- 0,219 |
| | | Chorzy po chemioterapii | 0,700 | SD +/- 0,183 |
| Mercier 2018 | EQ-5D | Progression-free no SSE BSC | 0,554 | 0,492-0,616 |
| | | Progression-free no SSE radium-223 | 0,617 | 0,588-0,645 |
| | | Progression no SSE BSC | 0,511 | 0,460-0,561 |
| | | Progression no SSE radium-223 | 0,511 | 0,453-0,568 |
| | | Progression-free SSE BSC | 0,475 | 0,444-0,506 |
| | | Progression-free SSE radium-223 | 0,475 | 0,444-0,506 |
| | | Progression SSE BSC | 0,474 | 0,443-0,505 |
| | | Progression SSE radium-223 | 0,474 | 0,443-0,505 |
| Zeng 2022 | EQ-5D | Progression-free without SSE in radium arm | 0,617 | 0,588-0,645 |
| | | Progression-free without SSE in BSC arm | 0,554 | 0,492-0,616 |
| | | Progression-free with SSE | 0,475 | 0,444-0,506 |
| | | Progression without SSE | 0,511 | 0,453-0,568 |
| | | Progression with SSE | 0,474 | 0,443-0,505 |

| Autor badania i rok publikacji | Metody pomiaru jakości życia | Stan choroby | Jakość życia / zmiana jakości życia | Zakres zmienności |
|--------------------------------|------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------|
| Fizazi 2020 | EQ-5D-5L | Baseline mCRPC Cabazitaxel/ Abiraterone or enzalutamide | 0,700/0,700 | SD 0,26/0,22 |
| Kretschmer 2020 | EQ-5D-5L | Baseline mCRPC RA223/ Placebo | 0,66/0,66 | b/d |
| Kuppen 2019 | EQ-5D index value | mCRPC | 0,82 | SD 0,17 |
| | | mCRPC chemotherapy-naive | 0,82 | SD 0,16 |
| | | mCRPC post-chemotherapy | 0,82 | SD 0,16 |
| Devlin 2017 | EQ-5D index score | mCRPC chemotherapy naive | 0,85 | SD 0,15 |
| Loriot 2015 | EQ-5D | Baseline chemotherapy-naive mCRPC Enzalutamide/ Placebo | 0,85/0,84 | SD 0,15/0,17 |
| Ghatnekar 2014 | EQ-5D | mCRPC stable | 0,688/0,826 | b/d |
| | | mCRPC progressed | 0,603/0,784 | b/d |
| Diels 2015 | EQ-5D | All mCRPC | 0,66 | SE 0,01 |
| | | chemotherapy-naive | 0,70 | SE 0,02 |
| | | undergoing chemotherapy | 0,66 | SE 0,02 |
| | | post-chemotherapy | 0,60 | SE 0,03 |
| Skaltsa 2014 | EQ-5D utility index | mCRPC | 0,688 | SD 0,282 |

Soc – Standard of care, BIC – bicalutamid, SSE – symptomatic skeletal event, BSC – best supportive care,

15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których

dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami;
- ⊗ **interwencja:** Talazoparyb;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 46.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

| Nr | Zapytanie | Liczba trafień w bazie Medline | Liczba trafień w bazie Cochrane |
|----|---|--------------------------------|---------------------------------|
| #1 | "cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost* | 1 811 149 | 126 492 |
| #2 | Talazoparib OR Talzenna | 497 | 145 |
| #3 | #1 AND #2 | 20 | 9 |

Data ostatniego wyszukiwania: 09.05.2024

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 47.

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

| Nr | Zapytanie | Liczba trafień w bazie NICE |
|----|-------------|-----------------------------|
| 1 | talazoparib | 1 |
| 2 | talzenna | 2 |

Data ostatniego wyszukiwania: 09.05.2024

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

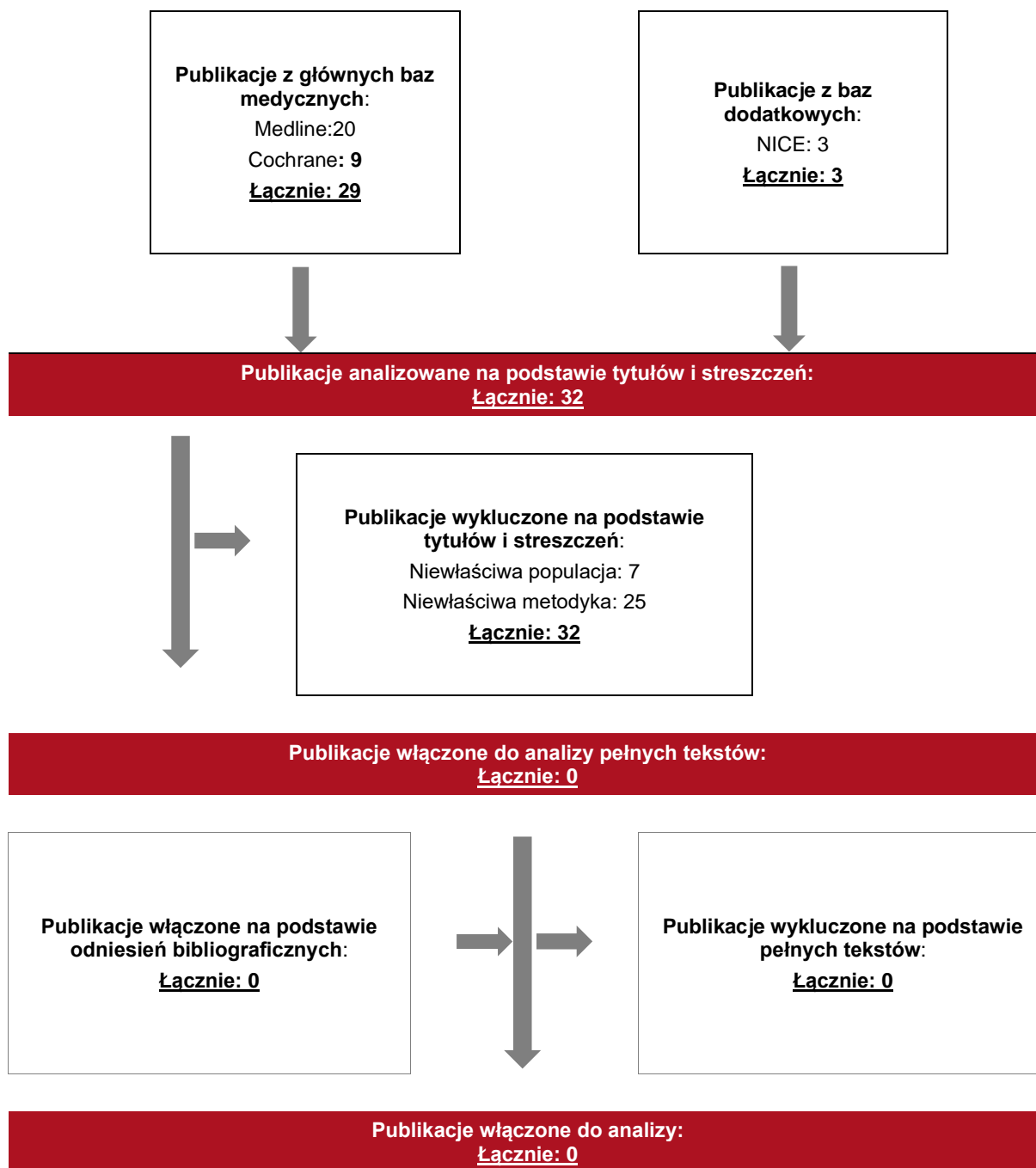
15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

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

Rysunek 8.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 32 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 20 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 9 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 9 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania talazoparybu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.

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

Tabela 48.

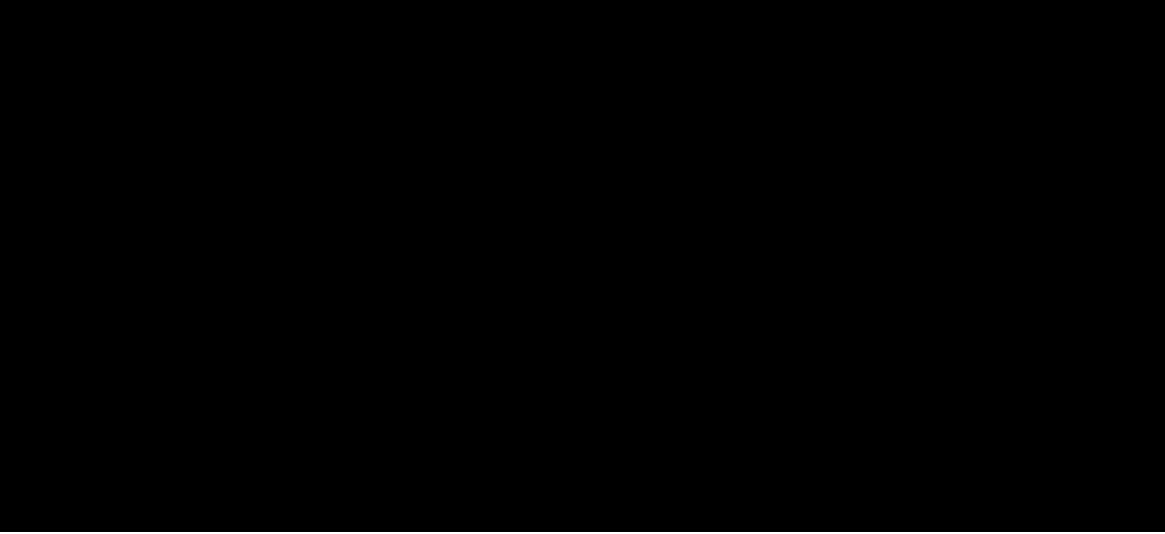
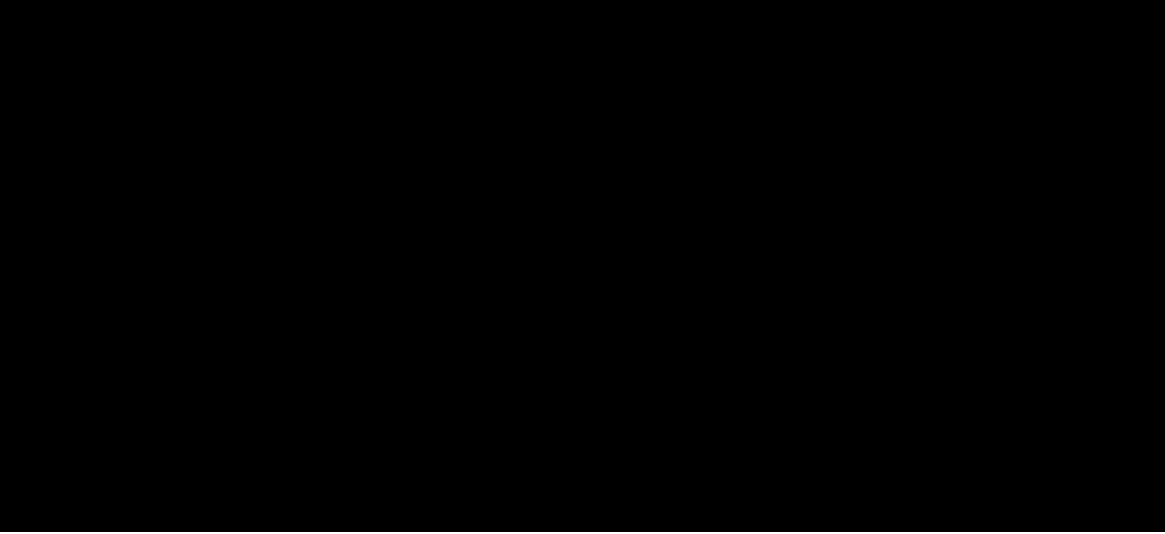
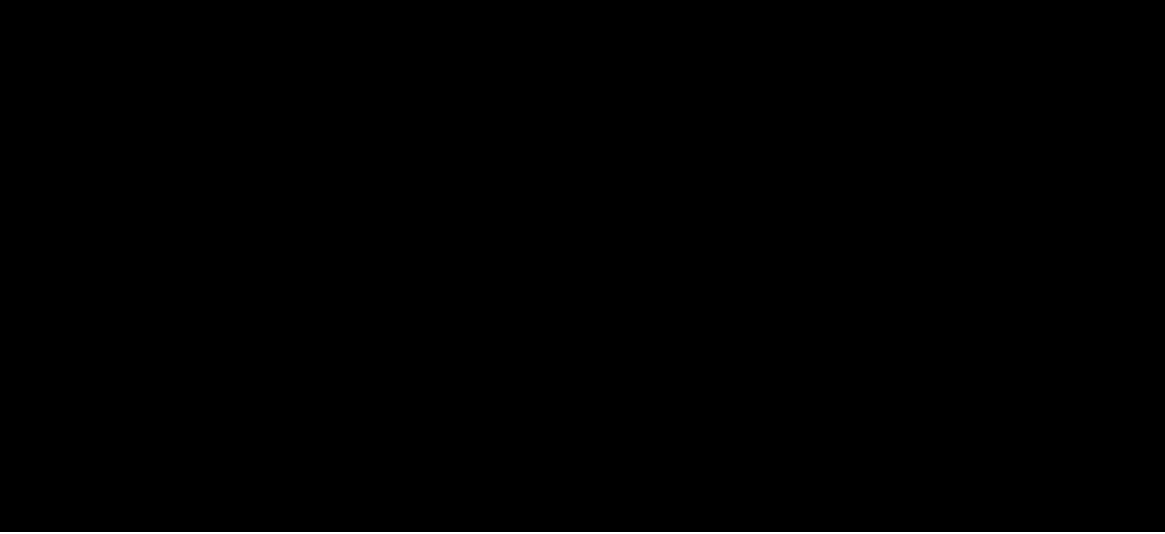
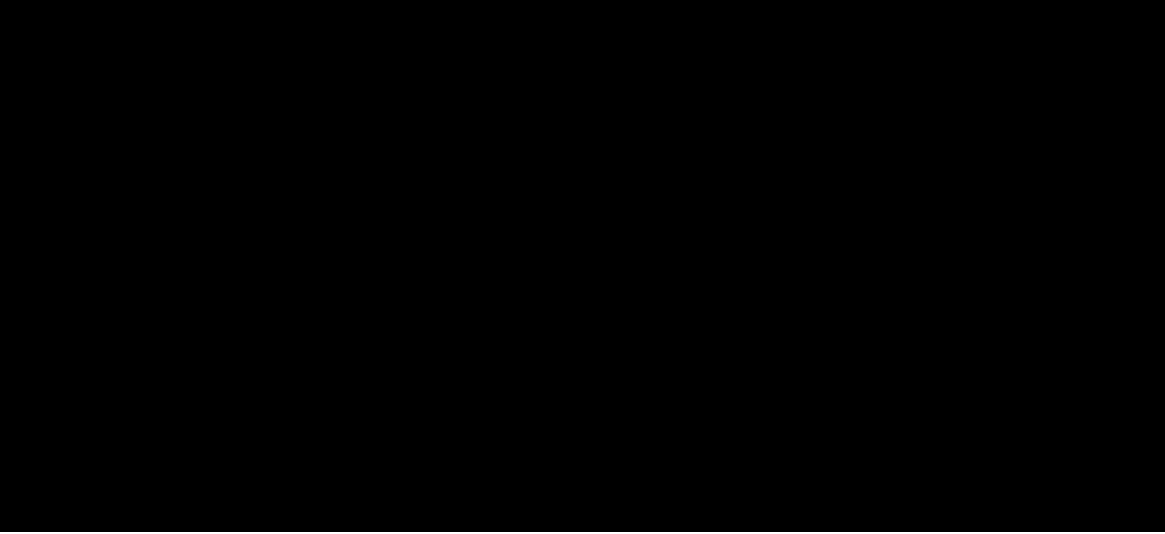
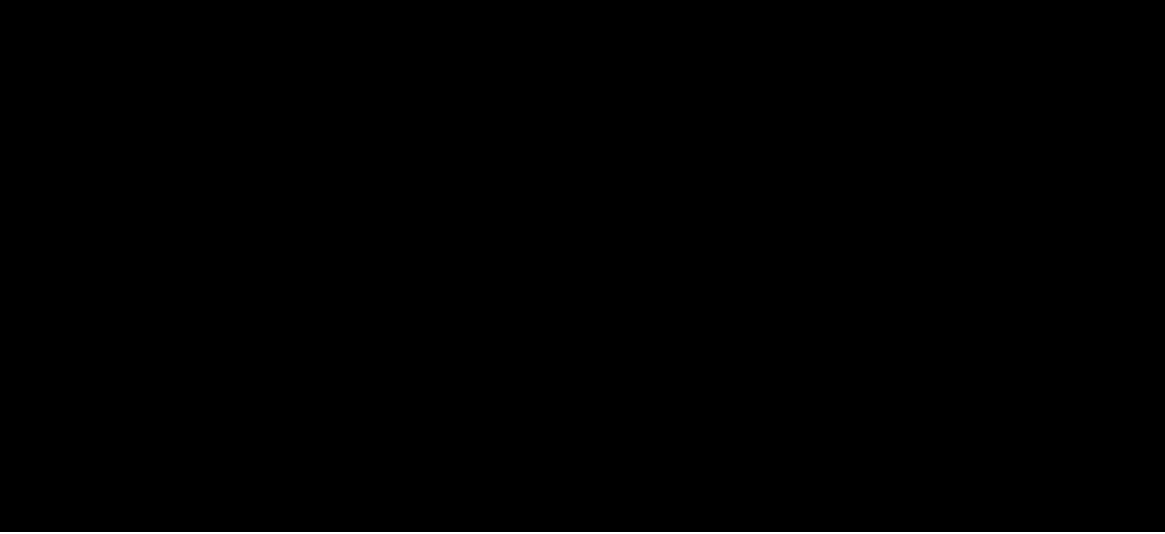

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|------|---|--------------------------------|
| 1. | Analiza podstawowa analizy ekonomicznej | TAK, rozdział 1. – rozdział 8. |
| 2. | Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej | TAK, rozdział 9- 10. |
| 3. | Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej: | n/d |
| 3.1. | w populacji wskazanej we wniosku | TAK, rozdział 15.2. |
| 3.2. | w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane) | n/d |
| 4. | Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii | TAK, rozdział 8.1 |
| 5. | Oszacowanie kosztu uzyskania | n/d |
| 5.1. | dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią | TAK, rozdział 8.1 |
| 5.2. | dotatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość) | n/d |
| 6. | Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dotatkowego roku życia) jest równy wysokości prognozy opłacalności | TAK, rozdział 8.1 |

| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|-------|---|---------------------|
| 7. | Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną) | n/d |
| 7.1. | Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero | n/d |
| 8. | Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera: | n/d |
| 8.1. | oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia | Nie dotyczy |
| 8.2. | oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; | Nie dotyczy |
| 8.3. | kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. | Nie dotyczy |
| 9. | Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji | TAK, rozdział 7 |
| 10. | Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji | TAK, rozdział 7. |
| 11. | Dokument elektroniczny umożliwiający: | n/d |
| 11.1. | powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8. | TAK |
| 11.2. | przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii | TAK |
| 12. | Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby | TAK, rozdział 15.1. |
| 13. | Analiza wrażliwości zawiera: | n/d |
| 13.1. | określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8. | TAK, rozdział 7 |
| 13.2. | uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności | TAK, rozdział 7 |
| 13.3. | oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej | TAK, rozdział 9. |
| 14. | Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach: | n/d |

| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|-------|--|---------------------|
| 14.1. | z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | TAK |
| 14.2. | z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | TAK |
| 15. | <p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | TAK |
| 16. | Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy | TAK |
| 17. | Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok) | TAK |
| 18. | Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | TAK |

16. Spis tabel

| | |
|--|-----------|
|  | .22 |
|  | .23 |
|  | .25 |
|  | .25 |
|  | .26 |
| Tabela 6. Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu | 26 |
| Tabela 7. Obniżki użyteczności związane z działaniami niepożądanymi | 27 |
| Tabela 8. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej..... | 31 |
|  | 32 |
| Tabela 10. Ceny wszystkich prezentacji leków ENZ i ABI na Wykazie leków refundowanych (PLN)..... | 33 |
| Tabela 11. Koszt prednizonu uwzględniony w analizie (PLN)..... | 34 |
| Tabela 12. Koszty za 1 mg substancji TALA, ENZ i ABI uwzględnione w analizie (PLN)..... | 34 |
| Tabela 13. Koszt docetakselu uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)..... | 35 |
| Tabela 14. Koszt deksametazonu uwzględniony w analizie (PLN)..... | 35 |
| Tabela 15. Charakterystyka kosztowa kabazytakselu (PLN) | 36 |
| Tabela 16. Koszt leków stosowanych w ramach premedykacji KAB uwzględniony w analizie (PLN)..... | 37 |

| | |
|---|-----------|
| Tabela 17. Rozkład terapii w 2. linii leczenia i czas jej trwania w zależności od terapii stosowanej na pierwszej linii..... | 37 |
| Tabela 18. Odsetek RDI uwzględniony w analizie | 38 |
| Tabela 19. Koszty świadczeń AOS uwzględnione w ramach monitorowania leczenia (PLN)..... | 39 |
| Tabela 20. Koszty i częstotliwość świadczeń uwzględnione w ramach monitorowania choroby (PLN)..... | 40 |
| Tabela 21. Częstości występowania działań niepożądanych uwzględnione w analizie | 40 |
| Tabela 22. Koszty świadczeń uwzględnione w ramach leczenia działań niepożądanych (PLN) | 41 |
| Tabela 23. Koszty opieki paliatywnej (PLN)..... | 43 |
| Tabela 24. Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS w przeliczeniu na miesiąc (PLN) | 43 |
| Tabela 25. Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS w przeliczeniu na miesiąc (PLN) | 44 |
| Tabela 26. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia | 46 |
| Tabela 27. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej TALA+ENZ oraz ENZ | 54 |
| Tabela 28. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej TALA+ENZ oraz ABI..... | 55 |
| Tabela 29. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku TALA+ENZ vs ENZ | 56 |

Tabela 30. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku TALA+ENZ vs ABI57

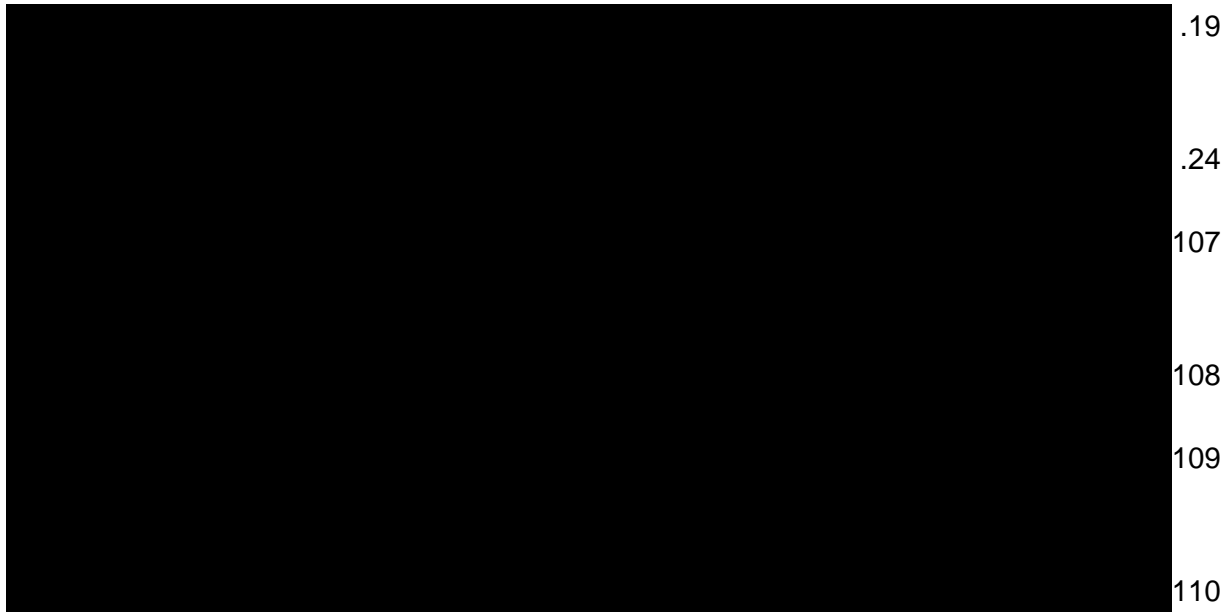
Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TALA+ENZ vs ENZ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....59



Tabela 39. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości104

| | |
|--|-----|
| Tabela 40. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla TALA+ENZ vs ENZ w perspektywie NFZ z RSS..... | 105 |
| Tabela 41. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla TALA+ENZ vs ABI w perspektywie NFZ z RSS..... | 106 |
| Tabela 42. Wyniki walidacji wewnętrznej vs ENZ | 112 |
| Tabela 43. Wyniki walidacji wewnętrznej vs ABI..... | 112 |
| Tabela 44. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych..... | 118 |
| Tabela 45. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych | 121 |
| Tabela 46. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych..... | 124 |
| Tabela 47. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych | 125 |
| Tabela 48. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 128 |

17. Spis rysunków



Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....120

Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą126

18. Bibliografia

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|-----------------------------------|--|
| AE Zytiga 2015 | AOTMIT, Abirateron (Zytiga) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza ekonomiczna HealthQuest 2015 https://bjpold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4125-108-2015-zlc |
| Analiza kliniczna | Talzenna® (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Analiza kliniczna, MAHTA 2024 |
| Analiza problemu decyzyjnego | Talzenna® (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2024 |
| Chi 2023 | Chi KN, Rathkopf DE, Smith MR, I in., Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol. 2023 Mar 23;JCO2201649 |
| ChPL Abiraterone Sandoz® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Abiraterone Sandoz® |
| ChPL Cabazitaxel Ever Pharma® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabazitaxel Ever Pharma® |
| ChPL Docetaxel Pharmaki Generics® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Pharmaki Generics® |
| ChPL Jevtana® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Jevtana® |
| ChPL Talzenna® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Talzenna® |
| ChPL Taxotere® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Taxotere® |
| ChPL Zytiga® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga® |
| Clarke 2022 (PROpel) | Clarke N., Armstrong A., Thiery-Vuillemin A., i in., Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM Evid. 2022 Sep;1(9):EVIDoa2200043. |
| De Wit 2019 | de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, I in., Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2019 Dec 26;381(26):2506-18 |
| Devlin 2017 | Devlin N., Herdman M., Pavesi M. i in., Health-related quality of life effects of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an in-depth post hoc analysis of EQ-5D data from the PREVAIL trial. Health Qual Life Outcomes. 2017 Jun 23;15(1):130. |
| Diaby 2016 | Diaby V, Adunlin G, Ali AA, I in., Cost-effectiveness analysis of 1st through 3rd line sequential targeted therapy in HER2-positive metastatic breast cancer in the United States. Breast Cancer Res Treat. 2016 Nov;160(1):187-96. |
| Diagram PRISMA | Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, PLoS Med 2009, 6 (7) |
| Diels 2015 | Diels J., Hamberg P., Ford D. i in., Mapping FACT-P to EQ-5D in a large cross-sectional study of metastatic castration-resistant prostate cancer patients. Qual Life Res. 2015 Mar;24(3):591-8. |
| Drummond 2003 | Drummond M., Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia, Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264 |

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|--------------------------|---|
| Fizazi 2020 | Fizazi K., Kramer G., Eymard J.C. i in., <i>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</i> . Lancet Oncol. 2020 Nov;21(11):1513-1525. |
| Fizazi 2023 | Fizazi K., Herrmann K., Krause B.J. i in., <i>Health-related quality of life and pain outcomes with [177Lu]Lu-PSMA-617 plus standard of care versus standard of care in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial</i> . Lancet Oncol. 2023 Jun;24(6):597-610. |
| Ghatnekar 2014 | Ghatnekar O., Nørgaard K., Skaltsa K. <i>Results and implications of using a new eq-5d value set for cost-utility analyses in sweden. An application using enzalutamide (xtandi®) verse best supportive care for treatment of metastatic castration resistant prostate cancer (MCRPC)</i> . Value Health. 2014 Nov;17(7):A648. |
| Heidenreich 2016 | Heidenreich A., Chowdhury S., Klotz L. i in., <i>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</i> . Eur Urol. 2017 Apr;71(4):534-542. |
| Komunikat DGL | Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r. |
| Kretschmer 2020 | Kretschmer A., Ploussard G., Heidegger I. i in., <i>Health-related Quality of Life in Patients with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review</i> . Eur Urol Focus. 2021 Jul;7(4):742-751. |
| Kuppen 2019 | Kuppen M.C.P., Westgeest H.M., van den Eertwegh A.J.M. i in., <i>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</i> . Clin Genitourin Cancer. 2020 Jun;18(3):e233-e253. |
| Lloyd 2015 | Lloyd A.J., Kerr C., Penton J. i in., <i>Health-Related Quality of Life and Health Utilities in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Survey Capturing Experiences from a Diverse Sample of UK Patients</i> . Value Health. 2015 Dec;18(8):1152-7. |
| Loriot 2015 | Loriot Y., Miller K., Sternberg C.N. i in., <i>Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial</i> . Lancet Oncol. 2015 May;16(5):509-21. |
| Mercier 2018 | Tirado Mercier E., Callejo Velasco D., Rubio Cabezas M. i in., <i>Cost-effectiveness Analysis of Radium-223 Dichloride in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Without Previous Chemotherapy Treatment in Spain</i> . J Health Econ Outcomes Res. 2018 Jan 29;6(1):1-14. |
| Murasawa 2019 | Murasawa H., Sugiyama T., Matsuoka Y. i in., <i>Health utility and health-related quality of life of Japanese prostate cancer patients according to progression status measured using EQ-5D-5L and FACT-P</i> . Qual Life Res. 2019 Sep;28(9):2383-2391. |

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|---|---|
| NICE 2014 | National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology appraisal guidance. Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. (TA316) https://www.nice.org.uk/guidance/ta316 |
| NICE 2015a | National Institute for Health and Clinical Excellence. Submission from the technology manufacturer: Enzalutamide (XTANDI) for the treatment of adult men with asymptomatic or mildly symptomatic metastatic hormone relapsed prostate cancer after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated [TA377]. 2015a https://www.nice.org.uk/guidance/ta377/documents/prostate-cancer-metastatic-hormonerelapsed-enzalutamide-id683-committee-papers-2 |
| NICE 2015b | National Institute for Health and Clinical Excellence. Multiple technology appraisal cetuximab (review of TA176) and panitumumab (partial review of TA240) for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer ID794 committee papers. 2015b. https://www.nice.org.uk/guidance/ta439/documents/committee-papers |
| NICE 2016a | National Institute for Health and Clinical Excellence. Enzalutamide for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated. Technology appraisal guidance [TA377]. 2016a. https://www.nice.org.uk/guidance/ta377 |
| NICE 2016b | National Institute for Health and Clinical Excellence. Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated. Technology appraisal guidance [TA387]. 2016b. https://www.nice.org.uk/guidance/ta387 |
| NICE 2019 | National Institute for Health and Clinical Excellence. Enzalutamide for treating non-metastatic hormone-relapsed prostate cancer [ID1359] appraisal consultation committee papers (TA580). 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ta580/documents/committee-papers |
| NICE 2023 | National Institute for Health and Clinical Excellence. Single technology appraisal daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma (managed access review of TA573) [ID4057] committee papers. 2023. https://www.nice.org.uk/guidance/ta897/evidence/committee-papers-pdf-13069187965 |
| NICE technology appraisals | National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008 |
| Nilsson 2016 | Nilsson S., Cislo P., Sartor O. i in., <i>Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study</i> . Ann Oncol. 2016 May;27(5):868-74. |
| Obwieszczenie Prezesa GUS | Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021 |
| Orlewska 1999 | Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192 |
| Program lekowy leczenia raka gruczołu krokowego | Program lekowy „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) regulowany załącznikiem B.56 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia |

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|--|--|
| Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu |
| Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych |
| Saad 2017 | Saad F., Ivanescu C., Phung D. i in., <i>Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials</i> . Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017 Mar;20(1):110-116. |
| Skaltsa 2014 | Saad F., Ivanescu C., Phung D. i in., <i>Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials</i> . Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017 Mar;20(1):110-116. |
| Sprawozdanie NFZ | Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. oraz IV kwartał 2023 r. |
| Tannock 2013 | Tannock I, Fizazi K, Ivanov Si in., Double-blind randomized trial of aflibercept versus placebo with docetaxel and prednisone for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Meeting abstract. 2013 ASCO Annual Meeting. https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.5002 |
| Ustawa o refundacji | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) |
| Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto | Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188 |
| Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135 |
| Wolff 2012 | Wolff JM, Donatz V, Klier J, i in. PCN120 quality of life among German patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Value Health. 2012 Nov 1;15(7):A431 |
| Wykaz leków refundowanych | 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. |
| Wytyczne AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016 |
| Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna | Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z późn. aktualizacjami |
| Zarządzenie chemioterapia | Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa NFZ z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju w zakresie chemioterapia wraz z późn. aktualizacjami |

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|--|---|
| Zarządzenie leczenie szpitalne | Zarządzenie nr 142/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne wraz z późn. aktualizacjami |
| Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna | Zarządzenie nr 45/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 1 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna wraz z późn. aktualizacjami |
| Zarządzenie programy lekowe | Zarządzenie Nr 7/2024/DGL Prezesa NFZ z dnia 24 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe wraz z późn. aktualizacjami |
| Zeng 2022 | Zeng X., Liu Q., Tan C. i in., <i>Alpha emitter radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A cost-utility analysis.</i> Front Pharmacol. 2022 Oct 21;13:1003483. |