

ANALIZA EKONOMICZNA



^{177}Lu -PSMA-617 (PLUVICTO[®]) W LECZENIU OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI

Wersja 2.0

■■■■■
■■■■■■■■■■

HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 27 marca 2025 r.

W dniu 27 czerwca 2025 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr T.423.1.33.2025.03.BLu dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.

Marynarska 15
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE.....	8
1. WPROWADZENIE.....	10
1.1. Cel.....	10
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	11
2. METODYKA	13
2.1. Technika analityczna	13
2.2. Struktura modelu	14
2.3. Populacja docelowa.....	15
2.4. Porównywane interwencje	16
2.5. Perspektywa analizy	16
2.6. Horyzont czasowy analizy	17
2.7. Efekty zdrowotne	17
2.8. Koszty.....	18
2.9. Dyskontowanie	18
2.10. Korekta połowy cyklu.....	18
2.11. Próg opłacalności	19
2.12. Analiza wrażliwości.....	19
3. DANE ŹRÓDŁOWE	22
3.1. Charakterystyka populacji	22
3.2. Efektywność interwencji	22
3.3. Zdarzenia niepożądane	42
3.4. Użyteczności stanów zdrowia.....	43
3.5. Rozpowszechnienie terapii.....	48
3.6. Dawkowanie i częstość stosowania leków	50
3.7. Czas trwania leczenia.....	52
3.8. Koszty.....	55
4. WYNIKI	68
4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	68
4.2. Wyniki ekonomiczne.....	68
4.3. Analiza PSA.....	70
5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	74
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	74

5.2.	Wyniki	76
5.3.	Podsumowanie	78
6.	WALIDACJA	79
6.1.	Walidacja wewnętrzna	79
6.2.	Walidacja konwergencji	79
6.3.	Walidacja zewnętrzna	80
7.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	81
8.	OGRANICZENIA	82
9.	DYSKUSJA	83
10.	BIBLIOGRAFIA	85
11.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	89
12.	ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	92
ANEKS A.		95
A.1.	Strategie wyszukiwania	95
A.2.	Odnalezione analizy ekonomiczne	102

Indeks skrótów

¹⁷⁷Lu-PSMA-617	Lutetu (¹⁷⁷ Lu) wipiwotyld-tetraksetan
ABI	Abirateron (<i>Abiraterone</i>)
ADT	Leczenie antyandrogenne (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARPI	Inhibitory szlaku sygnałowego receptora androgenowego (<i>Androgen Receptor Pathway Inhibitors</i>)
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>Best Supportive Care</i>)
CDA-AMC	Kanadyjska agencja leków (dawniej CADTH) (<i>Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (<i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined daily dose</i>)
ENZ	Enzalutamid (<i>Enzalutamide</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (<i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
LDD	Limitowa dawka dobową
LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
mCRPC	Przerzutowy oporny na kastrację rak prostaty (<i>Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OS	Całkowite przeżycie (<i>Overall Survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression Free Survival</i>)
PL	Program lekowy
PSA	Swoisty antygen sterczowy (<i>Prostate-Specific Antigen</i>)
PSM	Model czasu podzielonego (<i>Partitioned Survival Model</i>)
PSMA	Antygen błonowy swoisty dla gruczołu krokowego (<i>Prostate-Specific Membrane Antigen</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
rPFS	Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (<i>Radiographic Progression Free Survival</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)

SSE	Objawowe zdarzenia kostne (<i>Symptomatic Skeletal Events</i>)
WLR	Wykaz Leków Refundowanych
z późn. zm.	Z późniejszymi zmianami

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotydu-tetraksetanu (¹⁷⁷Lu-PSMA-617, produkt Pluvicto®) w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ADT) z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (AR) w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC) z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego (PSMA), po uprzednim leczeniu chemioterapią (CTH) opartą na taksanach oraz inhibitorami szlaku sygnałowego AR (ARPI), którzy nie kwalifikują się do leczenia drugim schematem CTH opartej na taksanach (III linia) lub wcześniej leczeni ≥2 schematami CTH zawierającej taksany (IV linia). Zakładany sposób finansowania produktu Pluvicto® obejmuje refundację w ramach programu lekowego B.56 Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) uzupełnionego o zaproponowane zapisy umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii.

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą kliniczną i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo interwencji oraz opcjonalnych sposobów leczenia. Komparatorem dla terapii ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 dodanej do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) jest najlepsze leczenie wspomagające.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Adaptowany model umożliwia modelowanie przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie za pomocą 3-stanowego modelu, przy zastosowaniu drzewa decyzyjnego oraz techniki czasu podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM). W modelu uwzględniono przeżycie całkowite pacjentów oraz przeżycie wolne od progresji choroby. Modelowanie przeprowadzono w oparciu o krzywe przeżycia pacjentów z populacji docelowej. W analizie posłużono się danymi z badania VISION, randomizowanego badania z grupą kontrolną oceniającego skuteczność ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 względem BSC.

Użyteczności stanów zdrowia określono przy wykorzystaniu wyników badania VISION w zakresie EQ-5D. Dodatkowo przeprowadzono przegląd literatury w tym zakresie. Koszty uwzględnione w analizie obejmują: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji i monitorowania terapii, koszty leczenia objawowych zdarzeń kostnych i zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia kolejnej linii oraz koszty terapii paliatywnej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym, a ich zakres obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane dalsze przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER) oraz ceny progowe. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 217 641 zł, zgodnie z obowiązującymi

wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 zamiast BSC wynosi 1 296 894 zł i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł).

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Zastosowanie terapii ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 zamiast komparatorów wiąże się z dodatkowymi kosztami i efektami zdrowotnymi. Jednocześnie finansowanie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w populacji docelowej pozwoli na uzyskanie korzyści zdrowotnej w postaci wyższej wartości lat życia skorygowanej jakością, zaspokajając potrzebę pacjentów z analizowanej populacji docelowej w zakresie dostępu do nowoczesnych opcji terapeutycznych. Należy zaznaczyć, iż finansowanie preparatu Pluvicto® pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów z populacji docelowej, dając im dostęp do skutecznej terapii.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotydu-tetraksetanu (¹⁷⁷Lu-PSMA-617, produkt Pluvicto®) w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*) z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (AR, ang. *androgen receptor*) w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC, ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*) z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego (PSMA, ang. *prostate-specific membrane antygen*), po uprzednim leczeniu chemioterapią (CTH) opartą na taksanach oraz inhibitorami szlaku sygnałowego AR (ARPI), którzy nie kwalifikują się do leczenia drugim schematem chemioterapii (CTH) opartej na taksanach (III linia) lub wcześniej leczeni ≥ 2 schematami CTH zawierającej taksany (IV linia). Zakładany sposób finansowania produktu Pluvicto obejmuje refundację w ramach programu lekowego B.56 Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) uzupełnione o zaproponowane zapisy umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii.

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

POPULACJA

Dorośli pacjenci z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) z ekspresją antygenu błonowego gruczołu krokowego (PSMA), leczeni uprzednio chemioterapią (CTH) opartą na taksanach i inhibitorami szlaku sygnałowego AR (ARPI), którzy nie spełnili kryteriów kwalifikacji do leczenia drugim schematem CTH opartej na taksanach (III linia) lub wcześniej leczeni ≥ 2 schematami CTH zawierającej taksany (IV linia).

INTERWENCJA

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 dodany do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. *best-supportive care*) stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Pluvicto®.

KOMPARATORY

Najlepsza terapia wspomagająca (BSC).

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

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

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1], w ramach której zdefiniowano problem zdrowotny oraz dokonano wyboru komparatorów. Metodykę analizy ekonomicznej ustalono na podstawie wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej [2], w ramach której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych dla ocenianej interwencji oraz komparatorów.

W analizie klinicznej wykazano, że ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 charakteryzuje się wyższą skutecznością niż BSC w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- przeżycie całkowite: HR 0,62 [0,52; 0,74],
- przeżycie wolne od progresji choroby: HR 0,43 [0,35; 0,55],
- czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego: HR 0,50 [0,40; 0,62],
- ogólna odpowiedź na leczenie: RR 16,35 [4,15; 64,42],
- obniżenie PSA: RR 2,00 [1,64; 2,44].

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z komparatorem uwzględnionym w analizie. Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [3] analiza ekonomiczna w takim przypadku standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W świetle powyższych spostrzeżeń, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia (LY). Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych

W analizie porównanie względem BSC przeprowadzono w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy, w którym przeprowadzono bezpośrednie porównanie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617+BSC względem BSC. W związku z powyższym nie zachodzą okoliczności art. 13

ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji:

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA stanowiące załącznik do wniosku refundacyjnego [4], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny, jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

2.2. Struktura modelu

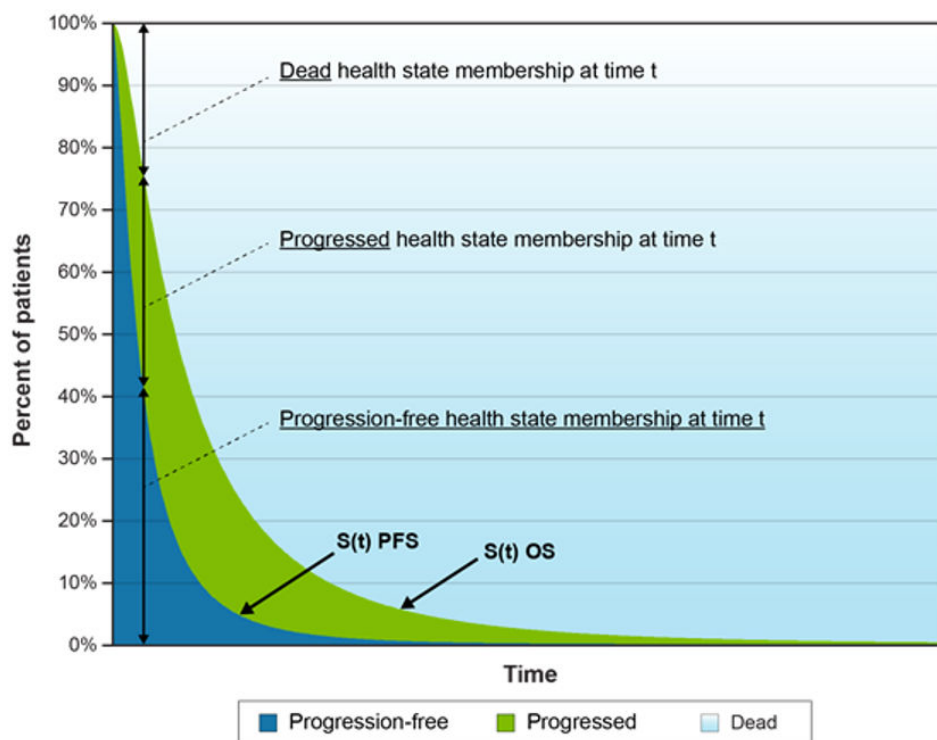
Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych w rozważanym problemie decyzyjnym oparto na dostarczonym przez Zamawiającego modelu ekonomicznym, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich. Adaptowany model, który umożliwia modelowanie przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym za pomocą 3-stanów zdrowia, opracowano przy zastosowaniu techniki czasu podzielonego (PSM, ang. *partitioned survival model*).

Zastosowana technika PSM jest szeroko stosowana w analizach ekonomicznych dla chorób onkologicznych, w tym w mCRPC. Podejście to zakłada, że czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeterminowany przez krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) określone dla ocenianych leków. W modelu PSM wyszczególniono trzy stany zdrowia:

- „brak progresji choroby”,
- „progresja choroby”,
- „zgon”.

W momencie wejścia pacjentów do modelu PSM, zostaną oni przyporządkowani do stanu „brak progresji choroby”. W kolejnych cyklach analizy w stanie „brak progresji choroby” pozostaje odsetek kohorty wejściowej równy odsetkowi osób, u których nie wystąpiła progresja choroby zgodnie z krzywą przeżycia wolnego od progresji radiologicznej (rPFS, ang. *radiographic progression-free survival*). Do stanu „progresja choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą rPFS, natomiast pozostała część kohorty zostaje przypisana do stanu „zgon”.

Rysunek 1.
Struktura modelu PSM



Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień w całym horyzoncie czasowym analizy. Do każdego stanu zdrowia przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.7) oraz użyteczności stanu zdrowia (rozdz. 3.4). Całkowite koszty oraz efekty kliniczne związane z zastosowaniem analizowanych terapii wyznaczono przy uwzględnieniu czasu spędzonego w danym stanie, kosztu danego stanu oraz przypisanej mu użyteczności.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) z ekspresją antygenu błonowego gruczołu krokowego (PSMA), leczeni uprzednio chemioterapią (CTH) opartą na taksanach i inhibitorami szlaku sygnałowego AR (ARPI), którzy nie spełnili kryteriów kwalifikacji do leczenia drugim schematem CTH opartej na taksanach (III linia) lub wcześniej leczeni ≥ 2 schematami CTH zawierającej taksany (IV linia).

Pacjenci z populacji docelowej muszą spełniać kryteria kwalifikacji do leczenia zdefiniowane w projekcie programu lekowego B.56, szczegółowo opisane w analizie problemu decyzyjnego [1].

2.4. Porównywane interwencje

¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Cząsteczką czynną w produkcie leczniczym ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 jest radionuklid lutet-177, powiązany z ligandem drobnocząsteczkowym ukierunkowanym na i wiążącym się z dużym powinowactwem z PSMA, białkiem przezbłonowym, którego ekspresja jest wysoka w raku gruczołu krokowego, w tym w mCRPC. Po związaniu produktu leczniczego ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję PSMA, emisja promieniowania β^- przez lutet-177 dostarcza promieniowanie działające terapeutycznie do docelowych komórek guza, a także do otaczających je komórek i powoduje uszkodzenie DNA, co może prowadzić do śmierci komórki [5].

Zalecany schemat leczenia produktem leczniczym Pluvicto to 7 400 MBq dożylnie co 6 tygodni (± 1 tydzień) do podania maksymalnie 6 dawek, chyba, że nastąpi progresja choroby bądź wystąpią niemożliwe do zaakceptowania działania toksyczne. [5]

BSC

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego u pacjentów z populacji docelowej należy stosować leczenie wspomagające, w zależności od rodzaju i nasilenia objawów chorobowych. W ramach terapii wspomagających u pacjentów z mCRPC zaleca się:

- u pacjentów z przerzutami do kości – farmakologiczną prewencję powikłań kostnych;
- u pacjentów leczonych denozumabem lub bisfosfonianem – suplementację wapnia i wit. D;
- u pacjentów z bolesnymi przerzutami do kości – wczesne leczenie paliatywne, np. radioterapia w połączeniu z leczeniem przeciwbólowym;
- u pacjentów z uciskiem na rdzeń kręgowy – terapię kortykosteroidami w wysokich dawkach w połączeniu z leczeniem chirurgicznym z uzupełniającą radioterapią (lub wyłącznie radioterapię jeśli pacjent nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego) (silna rekomendacja, PTU 2019). [1]

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1]. Wartości odsetków pacjentów stosujących poszczególne składowe BSC przedstawiono w rozdziale 3.5.1.

2.5. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają

odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [4], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki są koszty części leków stosowanych w ramach BSC. Uwzględnione koszty pacjentów stanowią znikomą część całkowitych kosztów NFZ ponoszonych na leczenie analizowanej jednostki chorobowej i w związku z tym wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki należy uznać jako wyniki dodatkowe. W związku z powyższym wyniki z perspektywy NFZ + pacjent przedstawiono jako jeden ze scenariuszy analizy wrażliwości (rozdział 5).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 10-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywoć. Dożywotni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej (choroba przewlekła) i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych.

W ramach analizy wrażliwości, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] przetestowano krótszy horyzont czasowy. Jako scenariusz alternatywny (scenariusz H) przyjęto horyzont równy 5 lat.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto na podstawie wyników badań uwzględnionych w analizie klinicznej [2]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

- czas przeżycia całkowitego (OS),
- czas przeżycia bez progresji radiologicznej (rPFS),
- jakość życia,
- występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) oraz objawowych zdarzeń kostnych (SSEs, ang. *symptomatic skeletal events*).

Dane dotyczące przeżycia zostały skorygowane o dane dotyczące przeżycia w populacji ogólnej (określonego na podstawie tablic trwania życia). Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2.

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badania VISION oraz przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.4 i A.1.2.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji i monitorowania terapii,
- koszty BSC,
- koszty leczenia objawowych zdarzeń kostnych i zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia kolejnej linii,
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.8.

2.9. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów. W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz Disc).

2.10. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie, przy względnie krótkiej długości cyklu wynoszącej 1 tydzień, nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 217 641 zł [6].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 2 000 000 zł.

2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie

opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (217 641 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, odchylenie wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań lub, w przypadku braku odpowiednich danych, jako 10% z wartości średniej):

- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (wiek, masa ciała, wzrost), odsetka pacjentów z pozytywnym wynikiem testu w kierunku PSMA przyjęto rozkład normalny; zmienna ta skupiona jest symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla parametrów prezentujących prawdopodobieństwa (występowanie zdarzeń niepożądanych) oraz dla wartości użyteczności przyjęto rozkład beta, rozkład ten dobrze odwzorowuje zmienne losowe ograniczone do wartości w przedziale (0; 1);
- dla czasu trwania terapii przyjęto rozkład gamma;
- dla rozkładu zdarzeń, których suma wynosi 100%, zastosowano rozkład Dirichleta jako uogólnienie rozkładu beta;
- dla parametrów dopasowanych funkcji krzywych przeżycia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny definiowany na podstawie wartości średnich, odchylenia oraz macierzy kowariancji przy zastosowaniu dekompozycji Choleskiego; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych;
- dla parametrów względnych (HR, RR) przyjęto rozkład log-normalny zgodny z definicją ilorazu dwóch zmiennych o rozkładzie normalnym;
- parametry kosztowe (wartości średnie kosztów), wartości średnie czasu trwania terapii modelowane są zgodnie z rozkładem gamma, co pozwala na odzwierciedlenie pojedynczych przypadków generujących wysokie wartości.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- efektywności interwencji,
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W analizie określono charakterystyki początkowe populacji obejmujące:

- średni wiek pacjentów – parametr techniczny pozostający bez wpływu na wyniki analizy,
- masę ciała i powierzchnię ciała – parametry determinujące wielkość dawki niektórych leków.

Wartości powyższych parametrów zaczerpnięto z badania VISION [7].

Tabela 1.
Charakterystyki początkowe

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek (SD)		Badanie VISION
Średnia masa ciała (SD)		

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

3.2. Efektywność interwencji

3.2.1. Wprowadzenie

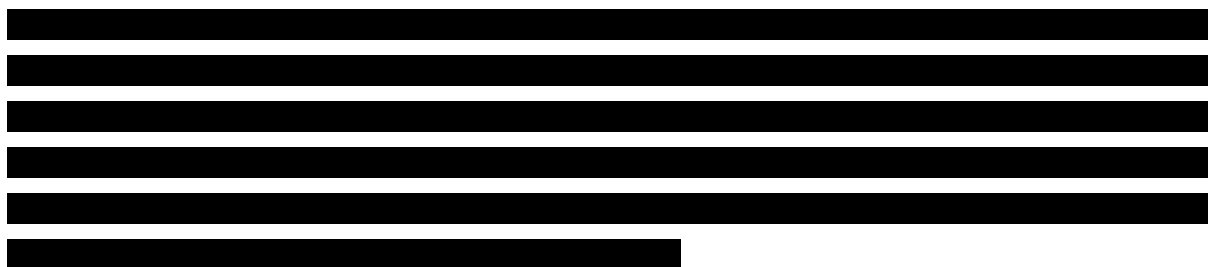
Głównym źródłem dotyczącym efektywności ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 oraz BSC jest badanie VISION. W modelu wykorzystano dane dla populacji z zamiarem leczenia (ITT, ang. *intention-to-treat*). Badanie VISION było badaniem otwartym i pacjenci mogli wycofać się z badania w dowolnym momencie jego trwania. W ramieniu ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC badanie przerwało 6,0% pacjentów (33/551), natomiast w ramieniu BSC 20,7% (58/280). W związku z tym przeprowadzono analizy z wyłączeniem pacjentów, którzy zostali zrandomizowani przed 5 marca 2019 r. – założono, że rezygnacja z badania zwykle miała miejsce wcześniej, a treść protokołu została zmieniona, tak aby zachęcić pacjentów do pozostania w badaniu. Autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili dodatkowe analizy dla rPFS, OS i SSE uwzględniając wcześniejsze wypadanie pacjentów z badania. Szczegóły zamieszczono w opisie modelu [8].

Dane z badania VISION obejmują okres krótszy niż zakładany horyzont czasowy analizy (10 lat). W związku z powyższym przeprowadzono parametryzację krzywych raportowanych w badaniu. Wyniki parametryzacji pozwalają na ekstrapolację przeżycia poza horyzont czasowy badania VISION. Parametryzacja krzywych OS i rPFS została przeprowadzona oddzielnie dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 i BSC.

Proces dopasowywania krzywych został wykonany przez autorów oryginalnego modelu. Przeprowadzone obliczenia obejmowały dopasowanie standardowych krzywych parametrycznych zgodne z rozkładami: wykładniczym, Weibulla, Gompertza, log-normalnym, log-logistycznym, gamma i uogólnionym gamma, elastycznych modeli Roystona-Palmara opartych na funkcjach sklepanych oraz modeli warstwowych. Wyboru modeli dokonano na podstawie na podstawie wskaźników proporcjonalności hazardów, wizualnej oceny dopasowania krzywych, wartości kryteriów informacyjnych Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*) i Schwarza (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*) oraz oceny wiarygodności klinicznej ekstrapolowanej części krzywych [8].

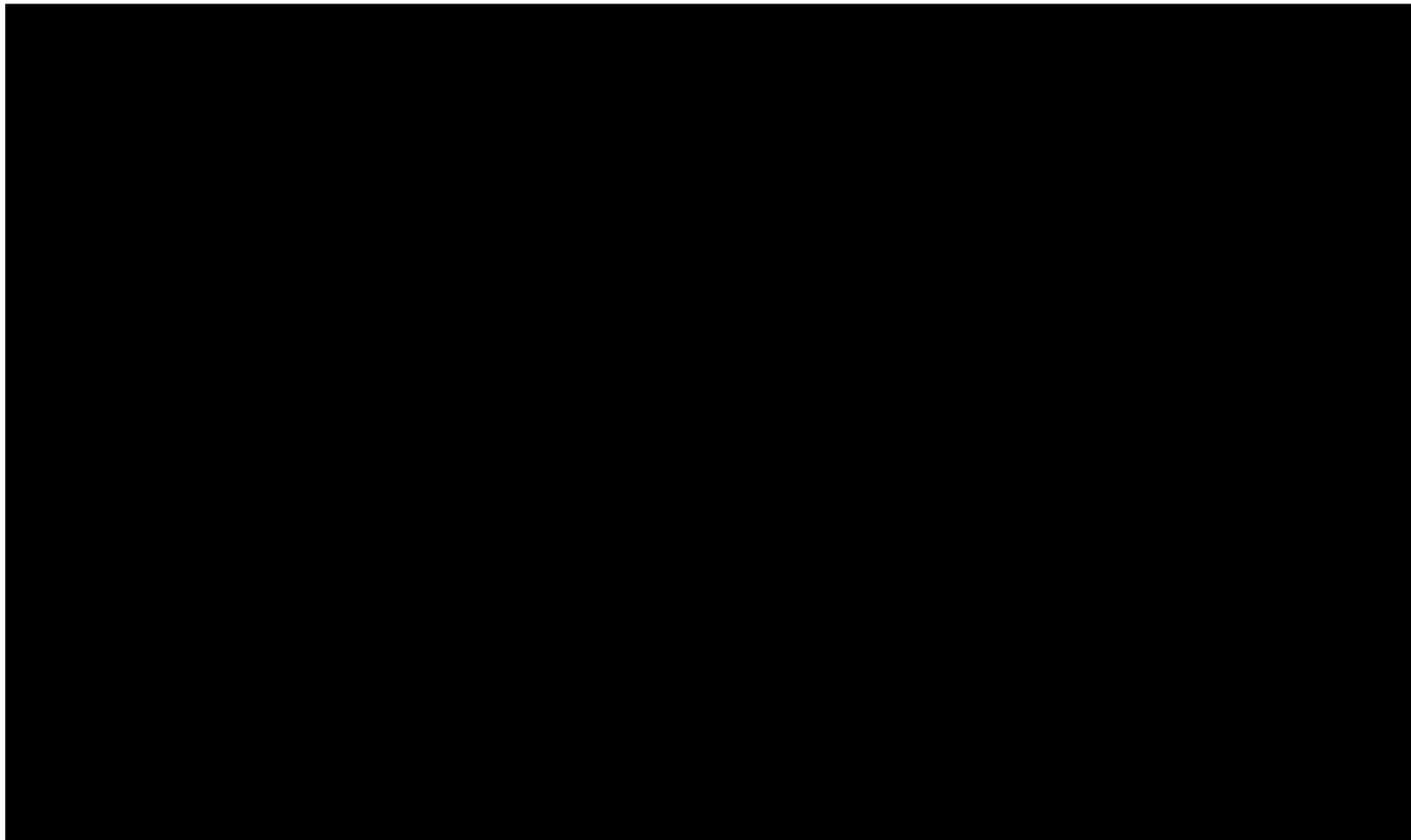
3.2.2. Przeżycie wolne od progresji radiologicznej

W badaniu VISION przeżycie wolne od progresji radiologicznej jest definiowane jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji lub zgonu pacjenta. rPFS uznano za najbardziej odpowiedni punkt końcowy do rozważenia progresji pacjentów z mCRPC. Krzywe Kapłana-Meiera oraz dopasowane krzywe parametryczne dla rPFS zamieszczono na wykresach poniżej (Wykres 1, Wykres 2). Założenie o proporcjonalności hazardów nie zostało spełnione.



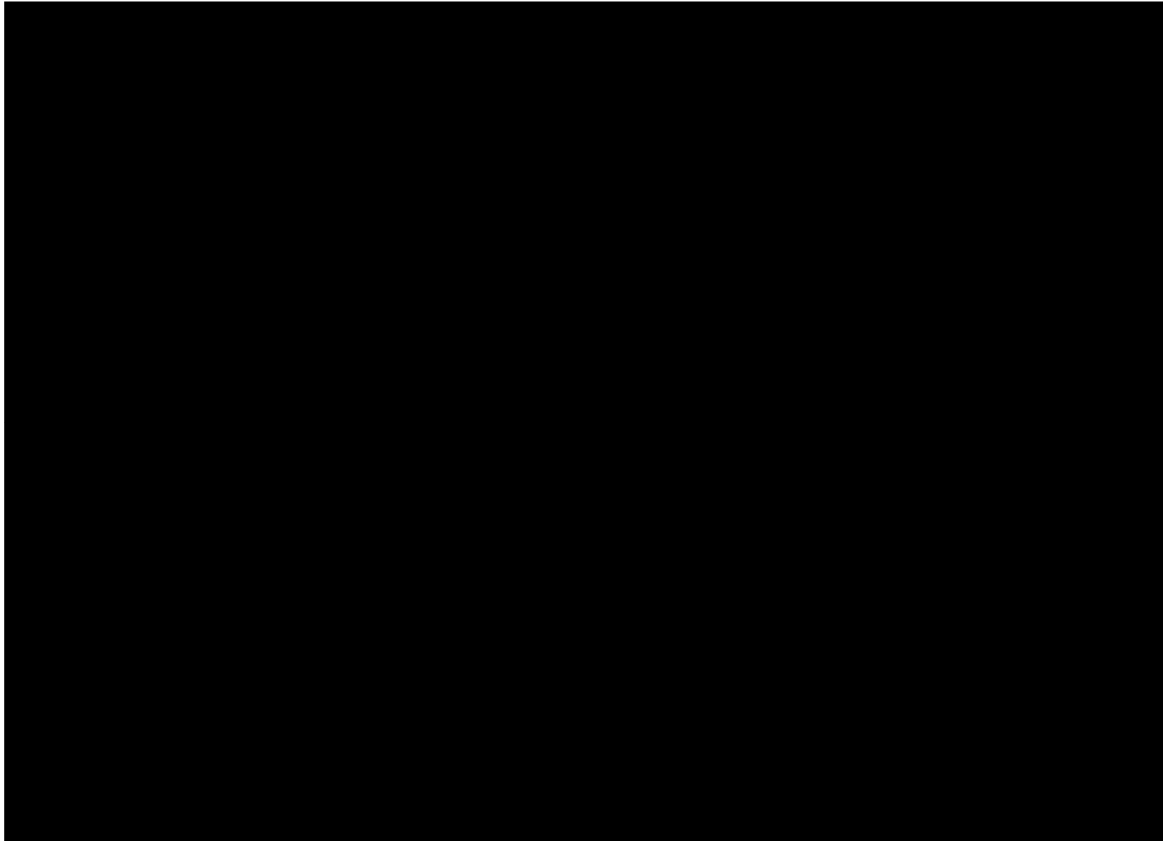
Wykres 1.

Krzywe Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe parametryczne dla rPFS – ^{177}Lu -PSMA-617 + BSC oraz BSC



Wykres 2.

Krzywe Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe Royston-Palmar dla rPFS – ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz BSC



Wartości kryteriów informacyjnych dla modeli dopasowanych do danych rPFS przedstawiono poniżej.

Wykres 3.

Wartości kryteriów informacyjnych dla modeli dopasowanych do rPFS – ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz BSC



W kolejnej tabeli przedstawiono przewidywane średnie rPFS oraz różnicę w średnim rPFS liczone w miesiącach. Najlepiej dopasowane modele dawały zwykle mniejsze oszacowania różnicy w średnim rPFS.

Tabela 2.
Przewidywane średnie rPFS i różnica w przewidywanym średnim rPFS

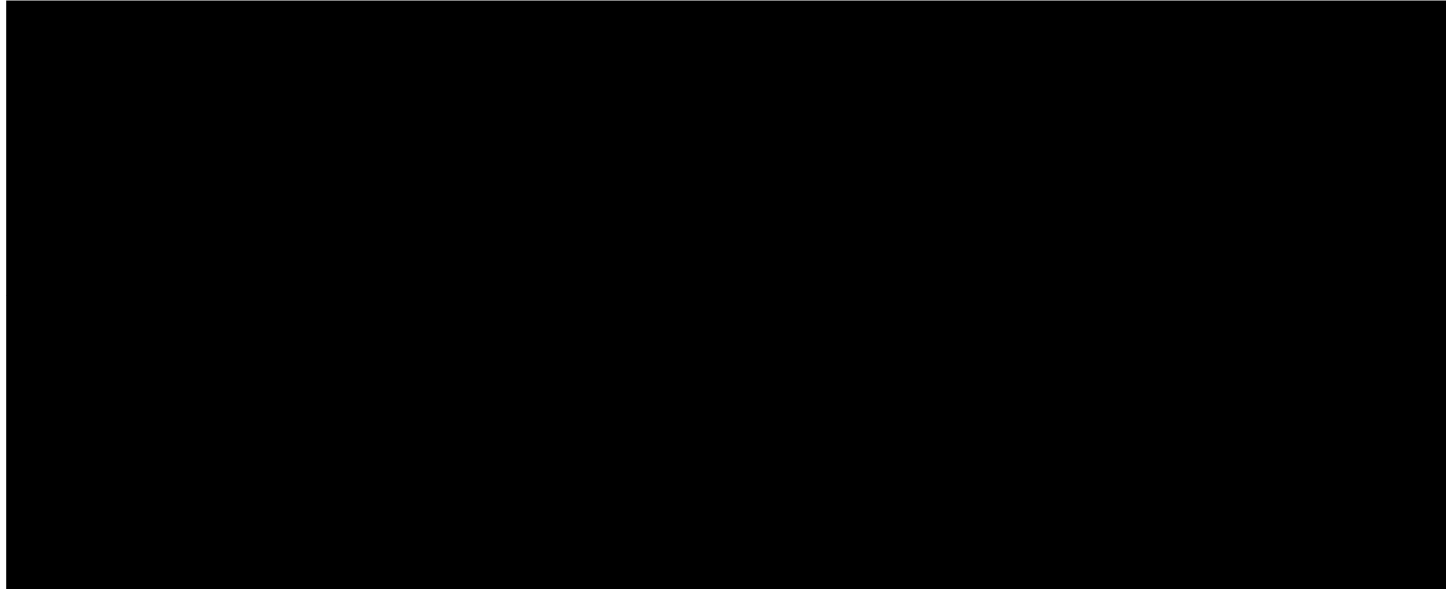


Tabela 3.
rPFS – scenariusze analizy uwzględnione w obliczeniach

Scenariusz	Rozkład	Przewidywana różnica w średnim rPFS w miesiącach (95% CI)
Analiza podstawowa		
rPFS_1		
rPFS_2		

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

W analizie przyjęto ograniczenie krzywej PFS przez krzywą OS, aby nie dopuścić do sytuacji, w których modelowane przeżycie bez progresji choroby byłoby dłuższe od przeżycia całkowitego.

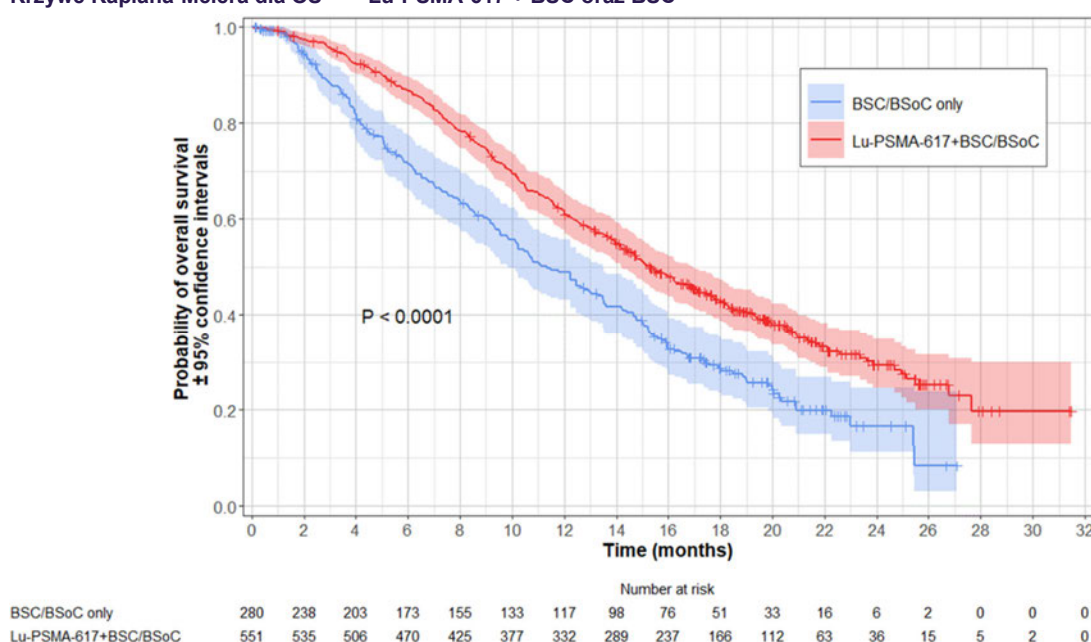
Wykres 4.
Krzywe Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe rPFS - ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC, BSC



3.2.3. Przeżycie całkowite

Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego z badania VISION zamieszczono na wykresie poniżej (Wykres 5). Dane z badania VISION dotyczące przeżycia całkowitego są niedojrzałe, co wpływa na dokładność ekstrapolacji danych w dłuższym horyzoncie czasowym. W związku z tym autorzy modelu globalnego przeprowadzili dodatkowe doszukiwanie danych dotyczących przeżycia długoterminowego pacjentów z CRPC (szczegółowy opis znajduje się w dokumencie źródłowym [8]). Na podstawie odnalezionych badań można spodziewać się, że przeżycie pacjentów leczonych BSC z badania VISION osiągnie zero po około 5 latach. W związku z tym krzywe parametryczne dopasowano do danych z badania VISION.

Wykres 5.
Krzywe Kaplana-Meiera dla OS – ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz BSC

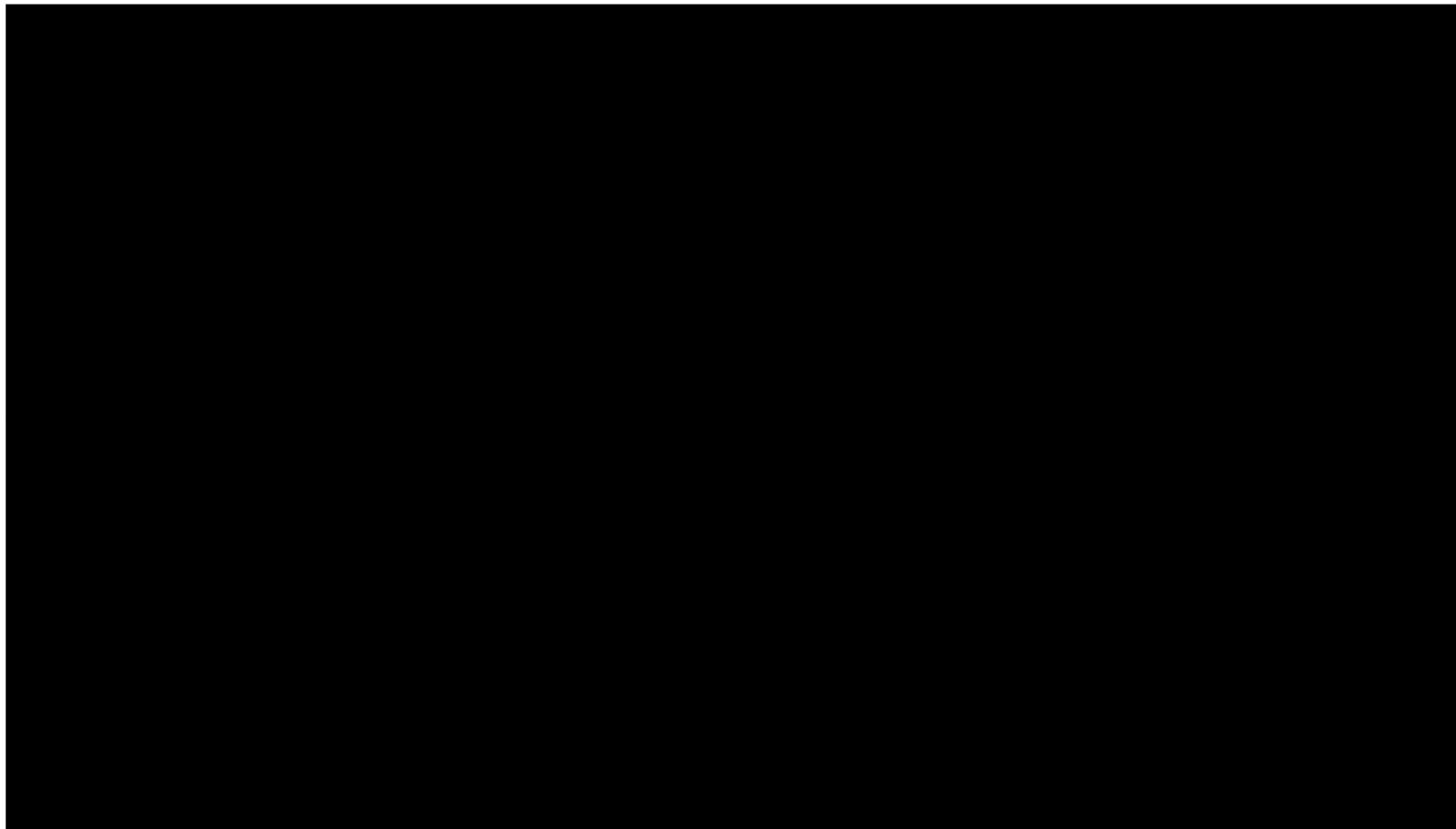


Krzywe Kaplana-Meiera oraz dopasowane krzywe parametryczne dla OS zamieszczono na wykresach poniżej (Wykres 6, Wykres 7).



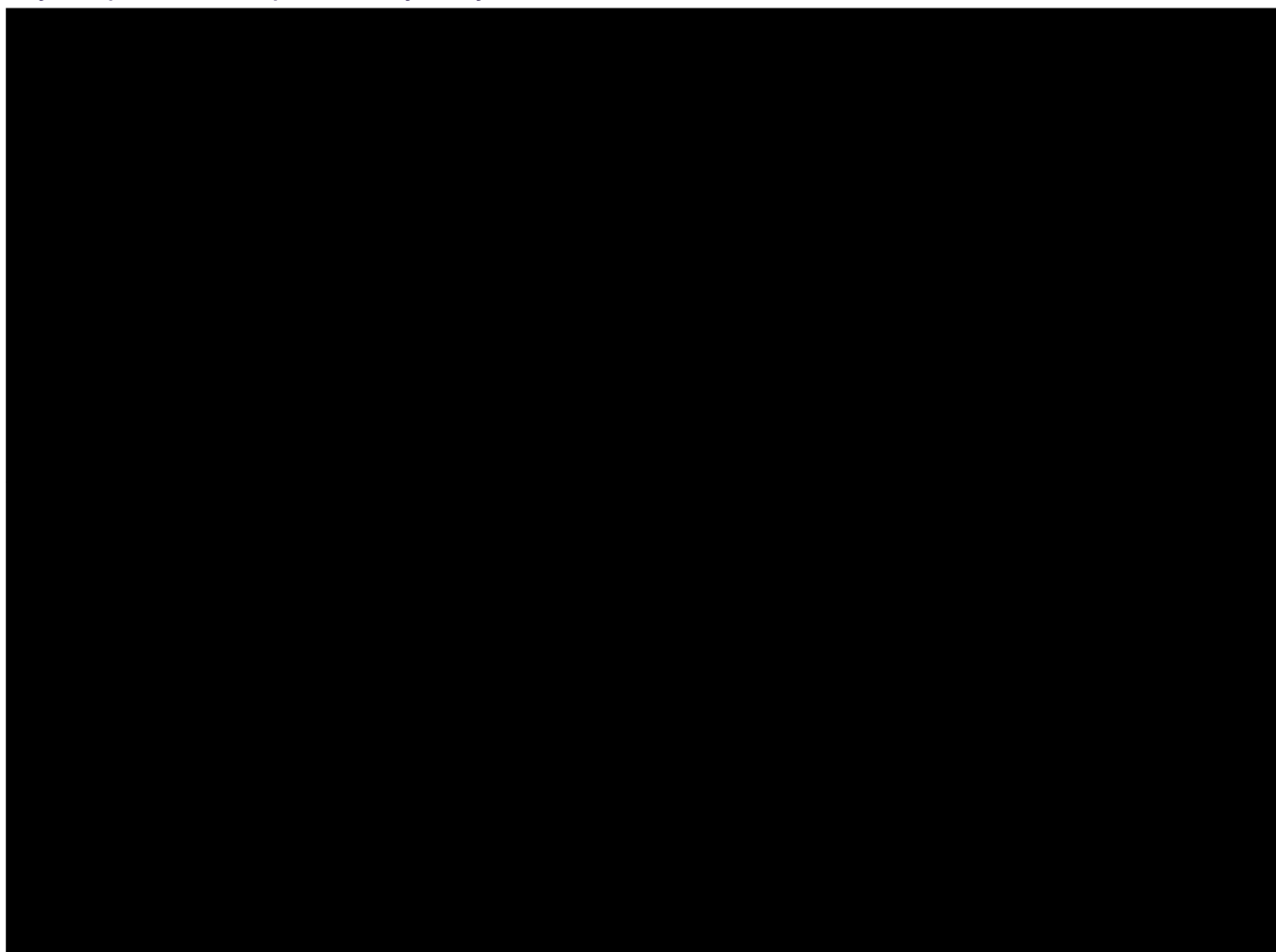
Wykres 6.

Krzywe Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe parametryczne dla OS – ^{177}Lu -PSMA-617 + BSC oraz BSC

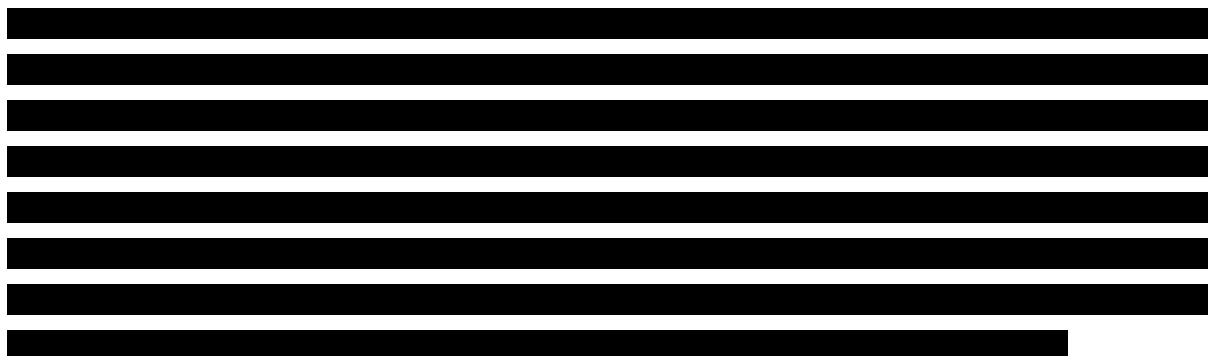


Wykres 7.

Krzywe Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe Royston-Palmar dla OS – ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz BSC

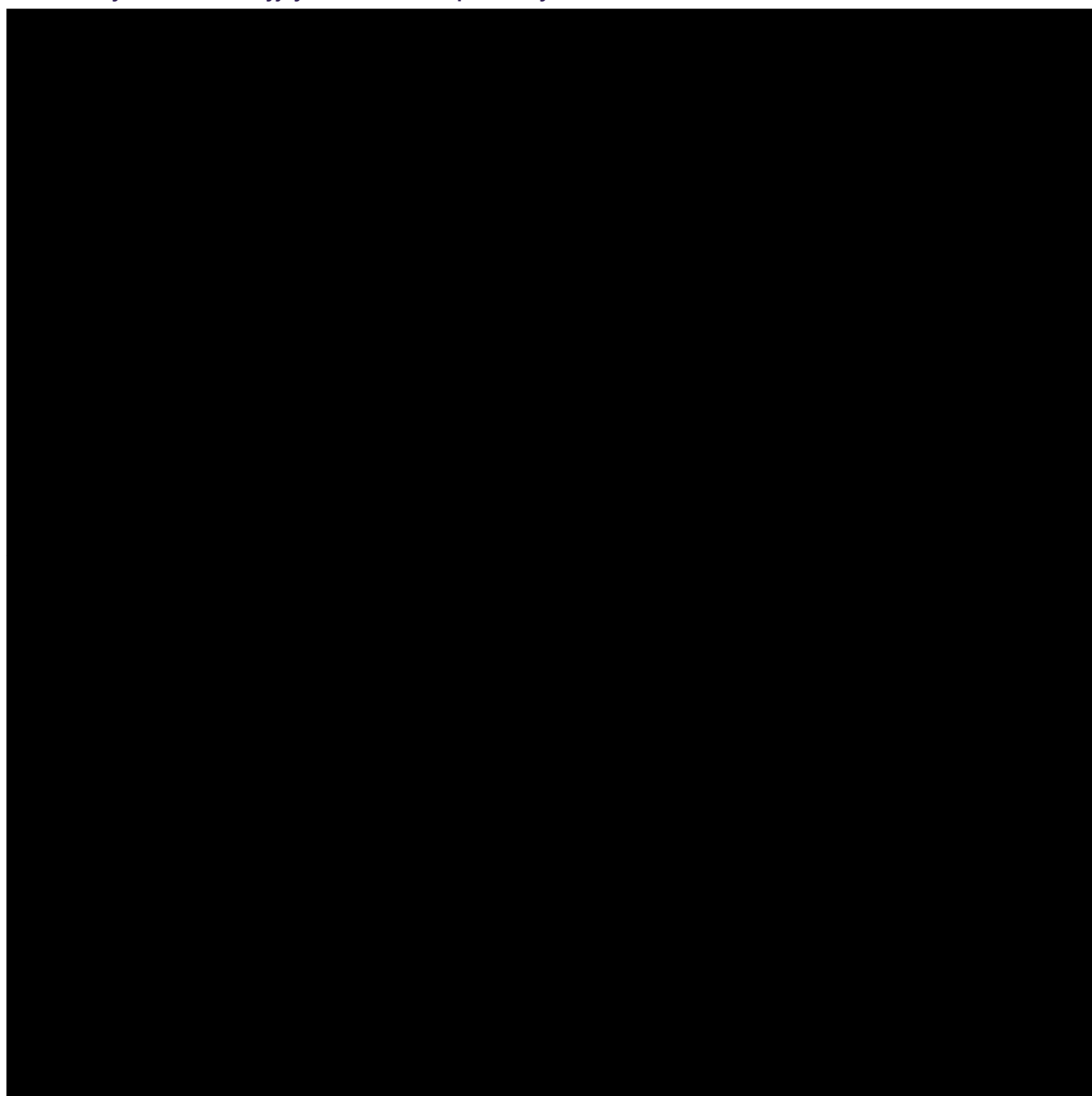


Wartości kryteriów informacyjnych dla modeli dopasowanych do danych OS przedstawiono poniżej.

A table with 9 rows and 2 columns, completely redacted with black bars.

Wykres 8.

Wartości kryteriów informacyjnych dla modeli dopasowanych do OS – ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz BSC



Wykres 9.

Krzywe Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe zespołowe dla OS – ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz BSC

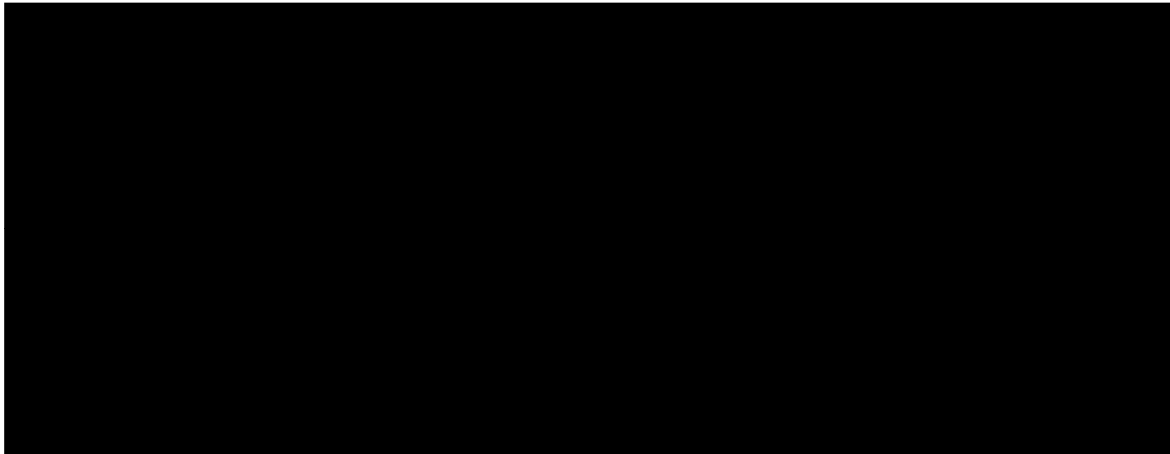


Tabela 4.
Przewidywane średnie OS oraz przewidywana różnica w średnim OS

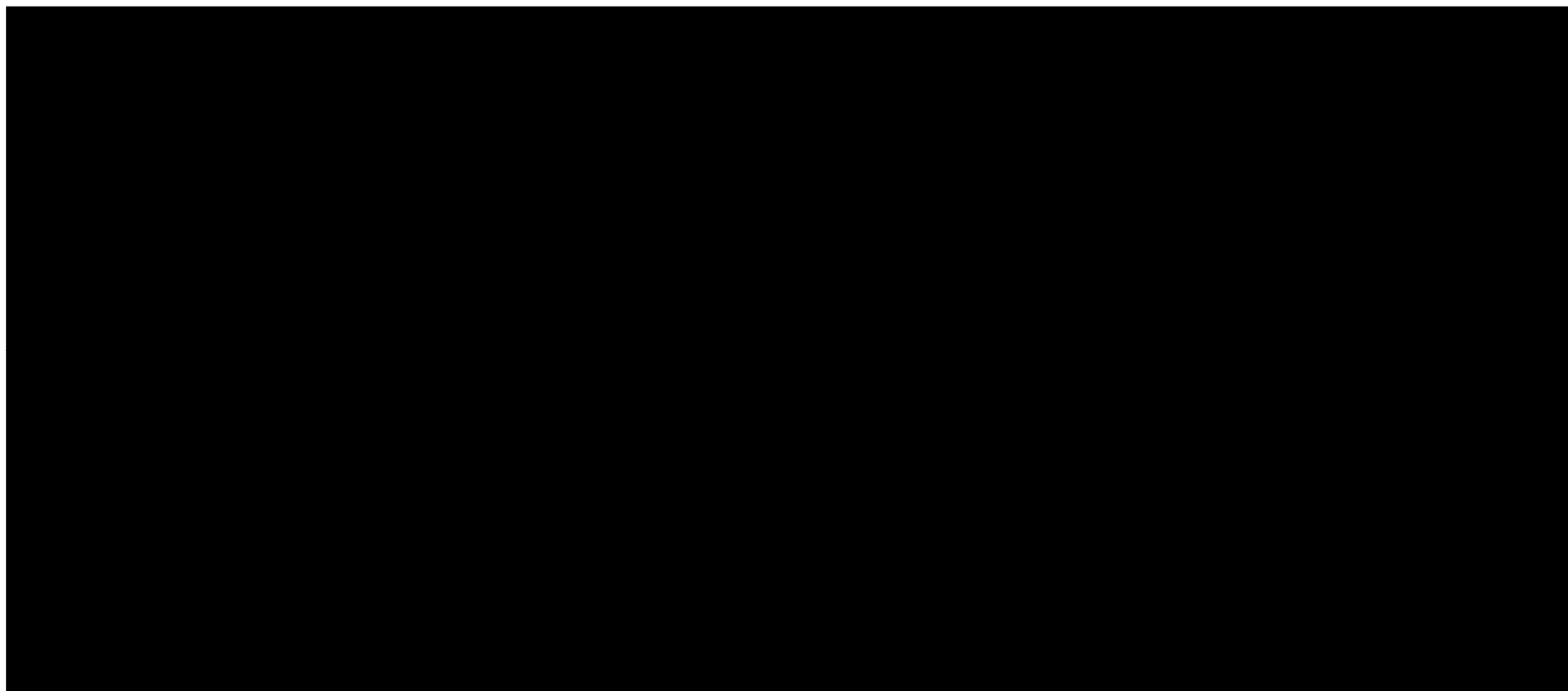
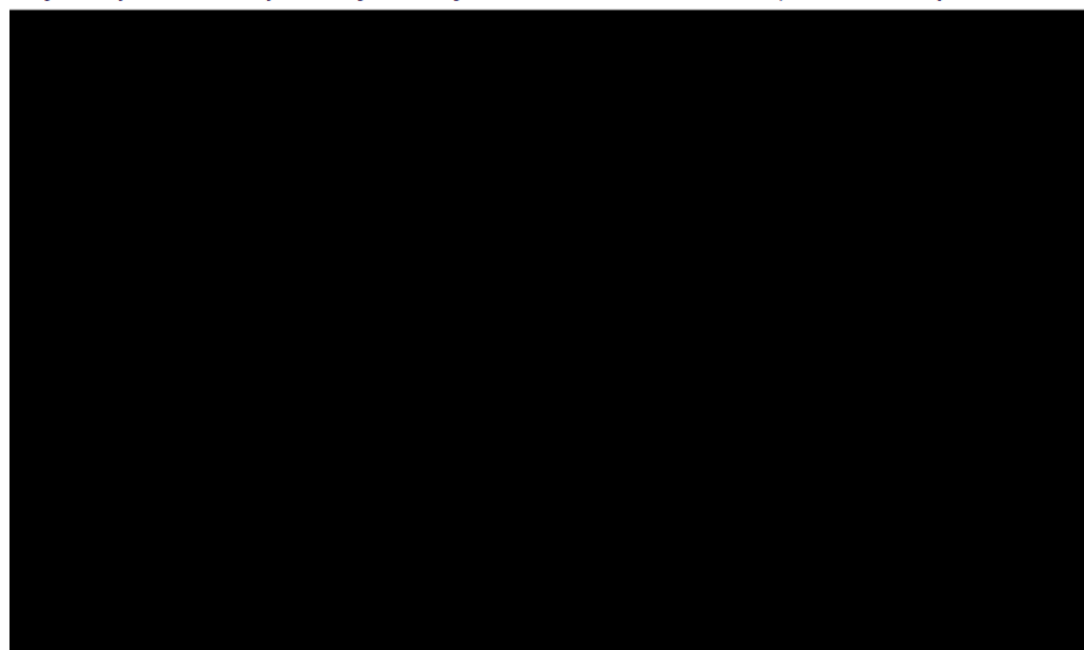


Tabela 5.
OS – scenariusze analizy uwzględnione w obliczeniach

Scenariusz	Rozkład	Przewidywana różnica w średnim rPFS w miesiącach (95% CI)
Analiza podstawowa		
OS_1		
OS_2		

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Wykres 10.
Krzywe Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe OS - ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC, BSC – analiza podstawowa



3.2.4. Przeżycie wolne od objawowych zdarzeń kosztnych

Objawowe zdarzenia kosztne stanowią znaczne obciążenie dla pacjentów z mCRPC. W związku z tym zostały uwzględnione w modelu, aby w pełni uchwycić korzyści związane z leczeniem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w porównaniu z alternatywnymi sposobami leczenia. Prawdopodobieństwo wystąpienia SSE u pacjentów modelowano przy użyciu 3 różnych podejść:

- do danych dotyczących czasu do wystąpienia pierwszego SSE z badania VISION dopasowano krzywe parametryczne, zgodnie z metodyką przedstawioną na początku rozdziału 3.2. Podejście to wykorzystano w analizie podstawowej;
- zastosowano częstości występowania jakiegokolwiek SSE obserwowanego w badaniu VISION i badaniach kluczowych dla pozostałych interwencji. Zakłada się, że SSE mogą wystąpić do progresji choroby. Koszty i spadki użyteczności związane z SSE są naliczane w tym punkcie czasowym – scenariusz SSE_T;
- zastosowano stałą miesięczną częstość występowania SSE z badania VISION. Wyznaczane jest stałe ryzyko do obliczania SSE występujących w każdym cyklu modelu. Ryzyko wystąpienia SSE obliczono niezależnie od wystąpienia progresji choroby i stosuje się do wszystkich żyjących pacjentów. W badaniu VISION większość przypadków SSE wystąpiła przed wystąpieniem progresji radiologicznej – scenariusz SSE_M.

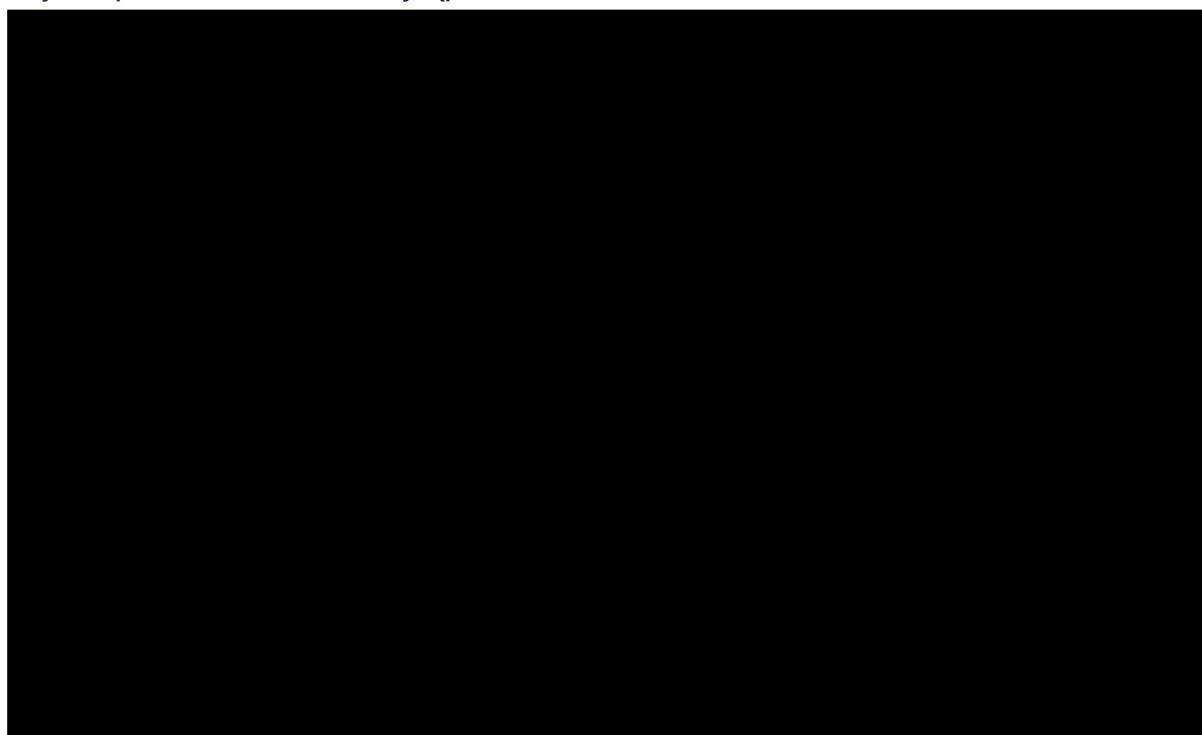
Pacjenci doświadczają SSE poza czasem obserwacji w badaniach klinicznych – z tego powodu zastosowanie całkowitej częstości występowania SSE z badań może prowadzić do niedoszacowania ich efektu. Uwzględnienie stałej miesięcznej częstości występowania SSE niweluje ten efekt, jednak z drugiej strony jest oszacowaniem zgrubnym zakładającym stałe w czasie ryzyko wystąpienia zdarzenia. Modelowanie parametryczne czasu do wystąpienia zdarzenia pozwala na najdokładniejsze modelowanie danych w tym zakresie i jako takie zostało uwzględnione w analizie podstawowej.

3.2.4.1. KRZYWE PARAMETRYCZNE DLA CZASU DO WYSTĄPIENIA PIERWSZEGO SSE

Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia pierwszych objawowych zdarzeń kosztnych z badania VISION zamieszczono na poniższym wykresie (Wykres 11).

Wykres 11.

Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia SSE – ^{177}Lu -PSMA-617 + BSC oraz BSC

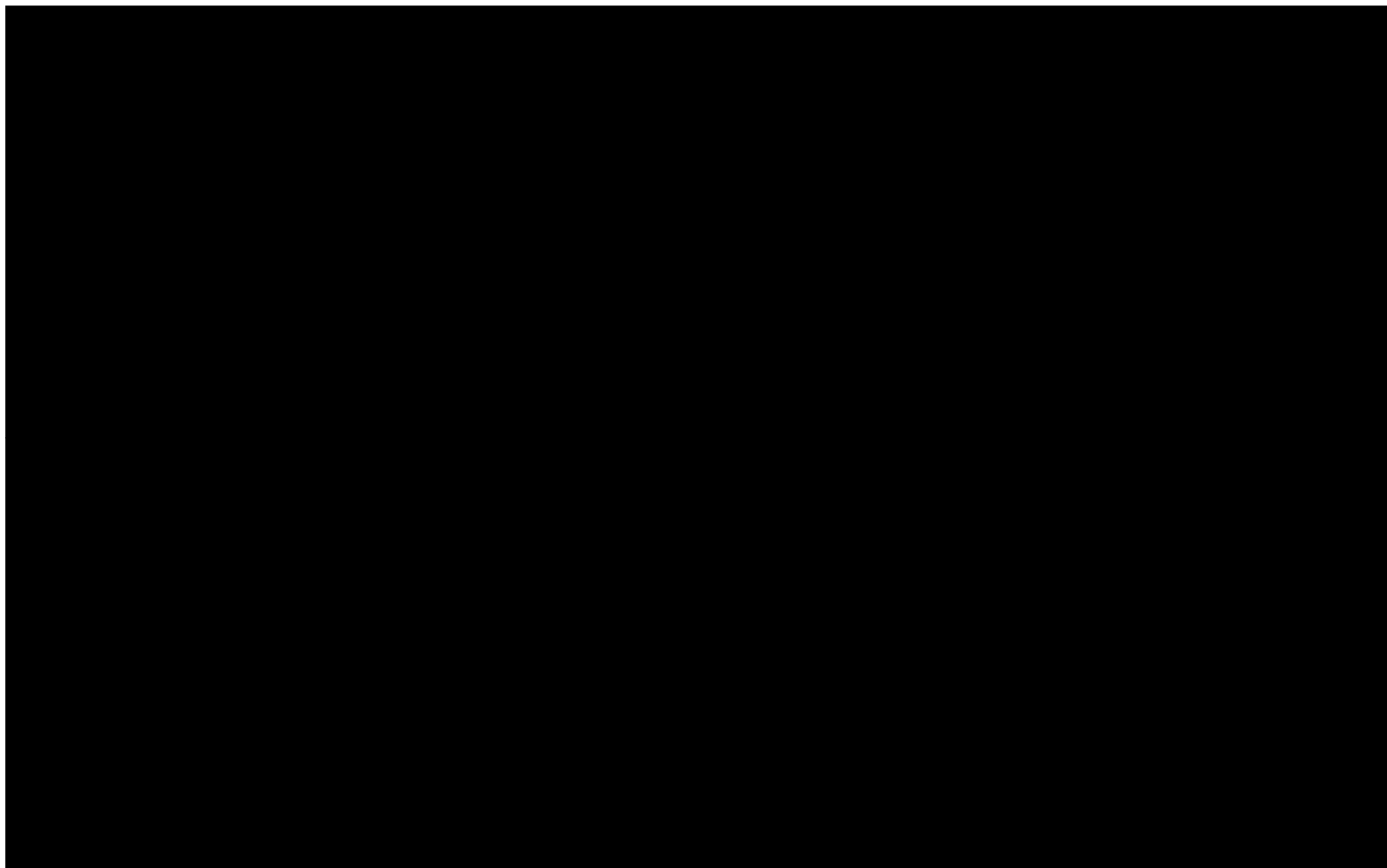


Krzywe Kaplana-Meiera oraz dopasowane krzywe parametryczne dla czasu do wystąpienia SSE zamieszczono na wykresach poniżej (Wykres 12, Wykres 13).



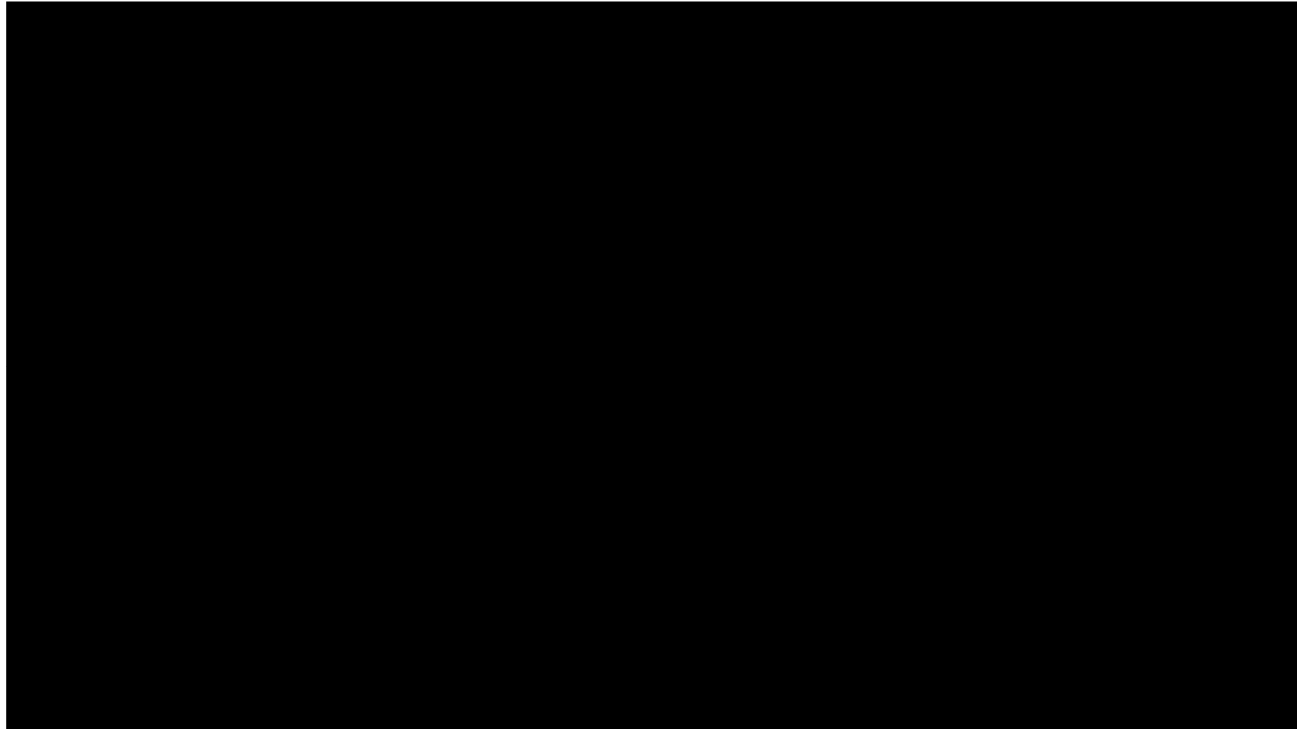
Wykres 12.

Krzywe Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe parametryczne dla czasu do wystąpienia SSE – ^{177}Lu -PSMA-617 + BSC oraz BSC



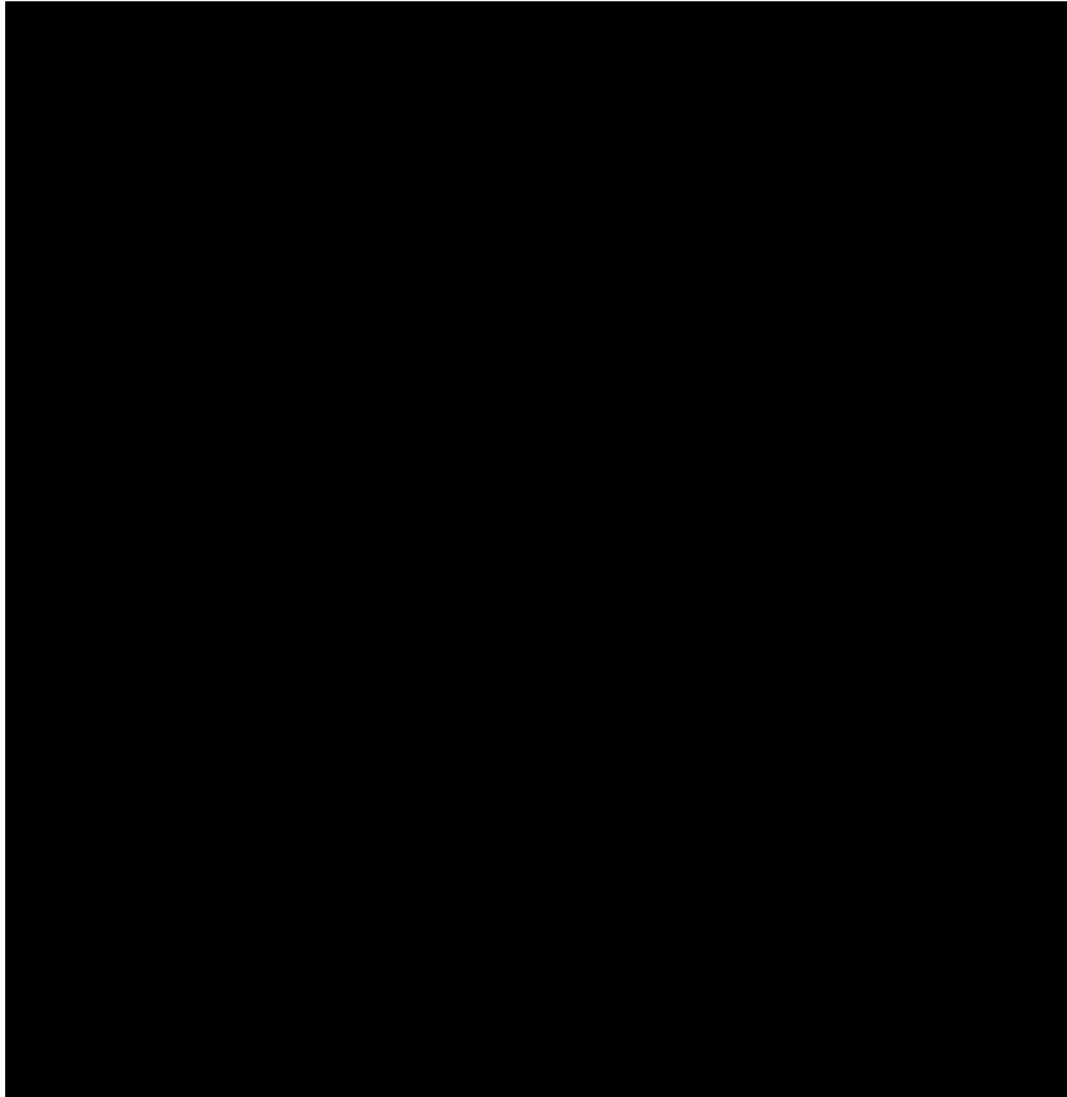
Wykres 13.

Krzywe Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe Royston-Palmar dla czasu do wystąpienia SSE – ^{177}Lu -PSMA-617 + BSC oraz BSC



Wykres 14.

Wartości kryteriów informacyjnych dla modeli dopasowanych do czasu do wystąpienia SSE – ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz BSC



Wykres 15.

Krzywe Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe zespolone dla czasu do wystąpienia SSE – ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz BSC

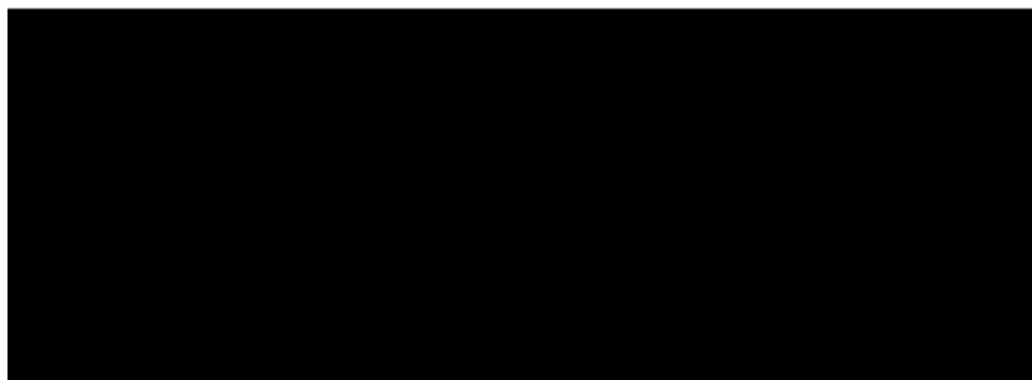


Tabela 6.

Przewidywane średni czas do wystąpienia SSE oraz przewidywana różnica w średnim czasie do wystąpienia SSE – analiza podstawowa

Rozkład	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły SSE		Średni czas do SSE [miesiące]		Różnica w średnim czasie do SSE [miesiące]
	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	BSC	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	BSC	

W nawiasach podano 95% przedziały ufności

Poniżej przedstawiono wartości oraz źródła danych uwzględnionych w pozostałych scenariuszach analizy wrażliwości. Wartości przyjęto zgodnie z uwzględnionymi w modelu globalnym.

Wykres 16.

Występowanie SSE – scenariusze analizy wrażliwości

Interwencja	Scenariusz SSE_T (całkowite prawdopodobieństwo SSE)		Scenariusz SSE_M (miesięczna częstość występowania SSE)	
	Wartość	Źródło	Wartość	Źródło
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC		Badanie VISION		Badanie VISION
BSC		Badanie VISION		Badanie VISION

3.2.4.2. ROZKŁAD SSE

Rozkład SSE na poszczególne typy zdarzeń określono na podstawie badania VISION (dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC i BSC). Rozkład SSE w badaniu VISION wyznaczono dla każdej interwencji osobno i łącznie dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz BSC.

W analizie podstawowej uwzględniono wartości różne dla poszczególnych interwencji. W analizie wrażliwości dla zbadania wpływu rozkładu SSE na wyniki analizy przyjęto wartości równe dla wszystkich interwencji (przyjęto wartości łączne z badania VISION).

Tabela 7.
Rozkład SSE – wartości uwzględnione w analizie

SSE	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC (analiza podstawowa)	BSC (analiza podstawowa)	Łącznie (analiza wrażliwości)
Radioterapia kości	████	████	████
Patologiczne złamania kości	████	████	████
Operacja kości	████	████	████
Zespół uciskowy rdzenia	████	████	████
Suma	████	████	████

3.2.5. Podsumowanie założeń dotyczących efektywności

Podsumowanie założeń dotyczących efektywności analizowanej interwencji i komparatorów zamieszczono poniżej.

Tabela 8.
Podsumowanie założeń dotyczących efektywności

Punkt końcowy	Scenariusz	Opis
rPFS	Podstawowy	████████████████████
	rPFS_1	████████████████████
	rPFS_2	████████████████████
OS	Podstawowy	████████████████████
	OS_1	████
	OS_2	██████████
SSE	Podstawowy	██
	SSE_T	████████████████████████████████
	SSE_M	██
	SSE_R	██

3.3. Zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ występujących u przynajmniej 2% pacjentów (dla co najmniej jednej z porównywanych technologii). Jeśli dane zdarzenie spełniało kryteria włączenia choćby dla jednego ramienia, zostało włączone do niniejszej

analizy. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących wśród pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 oraz BSC określono w oparciu o wyniki badania klinicznego VISION. W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 9.
Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu

AE	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	BSC
Anemia	12,9%	4,9%
Ból pleców	3,2%	3,4%
Ból kości ^a	2,5%	2,4%
Zmęczenie	5,9%	1,5%
Neutropenia	3,4%	0,5%
Trombocytopenia	7,9%	1,0%
Limfopenia/ limfocytopenia	7,8%	0,5%
Leukopenia	2,5%	0,5%
Infekcja układu moczowego	3,8%	0,5%
Hematuria	2,5%	0,5%
Ostra niewydolność nerek	3,0%	2,4%
Zespół uciskowy rdzenia ^a	1,3%	5,4%
Nadciśnienie	3,2%	1,5%

a) w modelu przyjęto wartości 0% w celu uniknięcia podwójnego naliczania kosztów i efektów związanych z występowaniem SSE

Koszty i spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych naliczane są w modelu jednorazowo, w pierwszym cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów stosujących ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC lub komparator.

3.4. Użyteczności stanów zdrowia

3.4.1. Dane z badania VISION

W badaniu VISION jakość życia pacjentów była oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L. Dane zbierano podczas badania przesiewowego, przed leczeniem w 1. dniu każdego cyklu oraz podczas wizyty kończącej leczenie, będącą wizytą po stwierdzeniu progresji choroby.

W celu przypisania użyteczności dla poszczególnych stanów modelu uwzględniono obserwacje wg następujących kryteriów:

- „brak progresji choroby” – wszelkie oceny EQ-5D dla pacjentów przed lub w czasie oceny progresji;

- „progresja choroby” – wszelkie oceny EQ-5D po lub w momencie rozpoznania progresji. Uwzględniono tylko te obserwacje EQ-5D, w przypadku których istniała pewność co do tego, czy u pacjenta nastąpiła progresja (czy nie) podczas tej wizyty.

Dla poszczególnych stanów modelu:

- „brak progresji choroby” – wykluczono obserwacje, jeśli po ostatniej ocenie progresji u pacjenta nastąpiła progresja,
- „progresja choroby” – wykluczono obserwacje, jeśli pomiędzy zdiagnozowaniem pacjenta jako będącego przed progresją i z progresją choroby u pacjenta nie doszło do progresji.

Nie uwzględniono także danych pacjentów, u których nie dokonano oceny jakości życia, a wystąpiła u nich progresja oraz danych pacjentów, którzy odbyli tylko 1 wizytę.

Uzyskane wartości użyteczności obejmowały użyteczności niezależne od leczenia, jak również wartości użyteczności specyficzne dla leczenia dla ramion ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz BSC. Wartości użyteczności zostały następnie przeliczone przez autorów oryginalnego modelu na odpowiadające im wartości wg kwestionariusza EQ-5D-3L z wykorzystaniem norm brytyjskich. Otrzymane wartości użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej. Pacjentom w stanie „zgon” przypisywano z definicji użyteczność równą zero.

Tabela 10.
Wartości użyteczności z badania VISION przy uwzględnieniu norm brytyjskich

Stan zdrowia	Interwencja	Średnia użyteczność (SE)	95% CI
Użyteczności zależne od leczenia			
Brak progresji choroby	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC		
Progresja choroby			
Brak progresji choroby	BSC		
Progresja choroby			
Użyteczności niezależne od leczenia			
Brak progresji choroby	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC, BSC		
Progresja choroby			

SE – błąd standardowy (ang. *Standard error*); 95% CI – 95% przedział ufności

W analizie podstawowej uwzględniono użyteczności niezależne od leczenia, co odzwierciedla standardowe podejście do określania wartości użyteczności stanów zdrowia w analizach ekonomicznych. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz U_1) przyjęto użyteczności specyficzne dla zastosowanej terapii jako wartości alternatywne. W scenariuszu tym nie naliczono dodatkowo spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych w celu uniknięcia podwójnego naliczenia tego efektu.

3.4.2. Dane z przeglądu literatury

Na potrzeby analizy posłużono się przeglądem systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy ekonomicznej dla produktu Cabazitaxel EVER Pharma w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel [9]. Szczegóły zamieszczono w aneksie A.1.2. W wyniku przeprowadzonego przeglądu 7 publikacji spełniło kryteria włączenia.

We wszystkich odnalezionych publikacjach oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D (wersja EQ-5D-3L lub EQ-5D-5L, zalecanego przez wytyczne AOTMiT 2016 [3]). Odnalezione publikacje dotyczyły pacjentów z przerzutowym CRPC, przy czym użyteczności zostały zmierzone na różnych etapach leczenia tj. przed chemioterapią, w trakcie lub po otrzymaniu chemioterapii. Uzyskane wartości użyteczności obejmowały zakres od 0,37 do 0,87.

Jedynym odnalezionym badaniem, na podstawie którego było możliwe określenie wartości użyteczności dla obu stanów zdrowia przyjętych w modelu jest analiza ekonomiczna Barqawi 2019 [10]. Populację docelową stanowili pacjenci z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami trzewnymi oporni na terapię docetakselem. Dla stanu „brak progresji choroby” przyjęto wartość 0,617, zaś dla stanu „progresja choroby” 0,370. Należy zauważyć, że wartość użyteczności dla stanu „progresja choroby” jest znacznie niższa niż wartość użyteczności z badania VISION. Należy podkreślić, że wartości uwzględnione w analizie Barqawi 2019 odbiegają również od wartości cytowanych w pozostałych odnalezionych źródłach danych (zakres wartości w pozostałych publikacjach wynosi 0,5-0,87 w zależności od źródła danych). Wyniki badania VISION są spójne z wynikami pozostałych publikacji odnalezionych w ramach przeglądu.

Tabela 11.
Użyteczności stanów zdrowia (Barqawi 2019)

Stan zdrowia	Wartość średnia
Przed progresją	0,617
Po progresji	0,370

W modelu globalnym użyteczności stanów zdrowia określone zostały dodatkowo na bazie wartości zastosowanych w opublikowanej analizie ekonomicznej dla kabazytakselu ocenianej przez NICE (NICE TA391 [11]). Poniżej zaprezentowano wartości użyteczności stanów zdrowia z tego źródła.

Tabela 12.
Użyteczności stanów zdrowia (NICE TA391)

Stan zdrowia	Wartość średnia	SE
Przed progresją	0,737	0,074
Po progresji	0,627	0,063

SE – błąd standardowy

Użyteczność stanu przed progresją na podstawie NICE TA391 została w modelu globalnym uznana za nieodpowiednią, ze względu na wyższą wartość niż użyteczność przed progresją z badania VISION dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC. Efekt ten został uznany za klinicznie nieprawdopodobny ze względu na wyższą toksyczność kabazytakselu. Użyteczności z opracowania NICE TA391 pochodzą z otwartego badania jednoramiennego pacjentów stosujących kabazytaksel w UK; pacjenci z tego badania byli mniej przeleczeni niż pacjenci w badaniu VISION, co najprawdopodobniej odzwierciedlone jest w wartościach użyteczności stanów zdrowia.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia na bazie wartości odnalezionych w pozostałych źródłach danych:

- scenariusz U_2 – wartości na podstawie publikacji Barqawi 2019, równe dla wszystkich interwencji uwzględnionych w analizie,
- scenariusz U_3 – wartości na podstawie publikacji NICE TA391, równe dla wszystkich interwencji uwzględnionych w analizie.

W ten sposób ujęto możliwą zmienność wartości użyteczności stanów zdrowia i przetestowano wpływ zmiany wartości tych parametrów na wyniki analizy.

3.4.3. Spadki użyteczności związane z występowaniem SSEs i AEs

Spadki użyteczności dla zdarzeń włączonych do analizy zostały przypisane przez autorów modelu ekonomicznego dostarczonego od Zamawiającego.

Spadki użyteczności związane z występowaniem SSEs zostały przyjęte na podstawie publikacji Fassler 2011 [12]. Wartości te przyjęto również z analizie dla olaparybu złożonej do NICE [13]. Czas trwania poszczególnych SSEs przyjęto na podstawie opinii ekspertów. Spadki użyteczności związane z występowaniem AEs zaczerpnięte zostały na podstawie danych z różnych publikacji uwzględnionych w modelu globalnym. Przyjęto, że czas trwania wszystkich AEs wynosi 1 miesiąc.

Zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych naliczane są jednorazowo w pierwszym cyklu modelu. Dla zdarzeń SSE spadki

użyteczności naliczane są zgodnie z metodyką przyjętą do modelowania wystąpienia SSE (w czasie wystąpienia zdarzenia).

Opisane spadki użyteczności naliczane są w analizie podstawowej oraz w scenariuszach U_2 i U_3 analizy wrażliwości, tam gdzie użyteczności stanów zdrowia nie są zróżnicowane względem interwencji. W przypadku scenariusza U_1, w którym wartości użyteczności stanów zdrowia są różne dla poszczególnych interwencji, spadki użyteczności związane z SSEs i AEs nie są naliczane w celu uniknięcia podwójnego uwzględnienia tego efektu.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące spadków użyteczności wykorzystanych w modelu.

Tabela 13.
Spadki użyteczności związane z występowaniem SSEs

SSE	Spadek użyteczności	Źródło	Czas trwania SSE
Radioterapia kości	0,070	NICE TA831 [13], Fassler 2011 [12]	1 miesiąc (4 cykle)
Patologiczne złamania kości	0,130	NICE TA831 [13], Fassler 2011 [12]	2 miesiące (8 cykli)
Operacja kości	0,130	NICE TA831 [13] zał. jak dla patologicznych złamań kości	3 miesiące (12 cykli)
Zespół uciskowy rdzenia	0,555	NICE TA831 [13], Fassler 2011 [12]	6 miesięcy (24 cykle)

Tabela 14.
Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

AEs	Spadek użyteczności	Źródło
Anemia	0,119	Swinburn 2010 [14]
Ból pleców	0,069	Doyle 2008 [15]
Ból kości	0,069	Doyle 2008 [15]
Zmęczenie	0,115	Lloyd 2006 [16]
Neutropenia	0,090	Nafees 2008 [17]
Trombocytopenia	0,090	NICE TA391 [11]
Limfopenia	0,090	NICE TA259 [18]
Leukopenia	0,090	NICE TA259 [18]
Infekcja układu moczowego	0,019	Birmingham 2012 [19]
Hematuria	0,019	Założenie
Ostra niewydolność nerek	0,110	NICE DG37 [20]
Zespół uciskowy rdzenia	0,220	Matza 2013 [21]
Nadciśnienie	0,153	NICE TA259 [18]

3.5. Rozpowszechnienie terapii

3.5.1. Rozpowszechnienie schematów stosowanych w ramach BSC

W ramach opracowania niniejszej analizy przeprowadzono badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych z dziedziny onkologii, radiologii i urologii, mające na celu określenie aktualnej praktyki klinicznej w populacji docelowej w warunkach polskich oraz liczebności tej populacji. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach konsensusu określono skład BSC stosowanej w warunkach polskich, przedstawiony w poniższej tabeli. Ze względu na fakt, iż pacjenci mogą stosować jednocześnie różne rodzaje terapii wchodzące w skład BSC, podane udziały nie sumują się do 100%.

Tabela 15.
Terapie wchodzące w skład BSC – opinie ekspertów

Terapia	Odsetek stosujących
Terapia izotopowa (stront/samar)	[REDACTED]
Radioterapia	[REDACTED]
Kwas zoledronowy	[REDACTED]
Deksametazon	[REDACTED]
Środki stymulujące erytropoetynę	[REDACTED]
G-CSF	[REDACTED]
Opioidowe leczenie przeciwbólowe	[REDACTED]
Kontynuacja ADT	[REDACTED]

Wartości w tabeli nie sumują się do 100%, gdyż każdy pacjent może stosować więcej niż jeden rodzaj terapii

ADT – leczenie antyandrogenne

G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

Stosowanie leków przeciwbólowych jest oparte na schemacie drabiny analgetycznej opracowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*). II oraz III stopień obejmuje odpowiednio „słabe” i „silne” opioidy. Zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory z bólem, w Polsce stosuje się tramadol, kodeinę, dihydrokodeinę („słabe” opioidy) oraz morfinę, oksykodon, oksykodon + nalokson, fentanyl, buprenorfinę, tapentadol, metadon, hydromorfon („silne” opioidy) [23]. Udziały poszczególnych substancji oszacowano na podstawie liczby sprzedanych jednostek substancji czynnej w od kwietnia 2024 r. do marca 2025 r. [24] przy uwzględnieniu dawkowania zgodnego z LDD (limitową dawką dobową). Kodeina i hydromorfon nie są dostępne, więc zostały pominięte w analizie.

Tabela 16.
Udział terapii z grupy opioidowych leków przeciwbólowych

Terapia	Odsetek stosujących
Tramadol – p.o. stałe postacie farmaceutyczne	71,56%
Tramadol – p.o. płynne postacie farmaceutyczne	4,05%
Tramadol – i.v.	0,05%
Dihydrokodeina	0,18%
Morfina – p.o.	1,74%
Morfina – i.v.	0,52%
Oksykodon	6,74%
Oksykodon/nalokson	0,42%
Fentanyl – system transdermalny	1,93%
Fentanyl – pozostałe postacie	0,63%
Buprenorfina	11,95%
Tapentadol	0,15%
Metadon	0,07%
Łącznie	100%

W ramach terapii ADT u pacjentów z populacji docelowej mogą być stosowane: goserelina, leuprorelina, tryptorelina oraz degareliks. Udziały tych substancji oszacowano także na podstawie liczby sprzedanych jednostek od kwietnia 2024 r. do marca 2025 r. przy uwzględnieniu dawkowania zgodnego z LDD.

Tabela 17.
Udział terapii z grupy ADT

Terapia	Odsetek stosujących
Goserelina	28,29%
Leuprorelina	44,59%
Tryptorelina	23,56%
Degareliks	3,56%
Łącznie	100%

Wśród czynników stymulujących granulopoezę stosowane w Polsce są filgrastym i pegfilgrastym. Udziały tych substancji oszacowano także na podstawie liczby sprzedanych jednostek od kwietnia 2024 r. do marca 2025 r. przy uwzględnieniu dawkowania zgodnego z indeksem ATC/DDD (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/).

Tabela 18.
Udział terapii z grupy G-CSF

Terapia	Odsetek stosujących
Filgrastym	98,25%
Pegfilgrastym	1,75%
Łącznie	100%

Spośród czynników stymulujących erytropoezę dla pacjentów z populacji docelowej dostępne są epoetyna alfa i darbopoetyna alfa. Podobnie jak w przypadku G-CSF udziały epoetyny alfa i darbopoetyny alfa wyznaczono w oparciu o dane sprzedażowe z okresu 04.2024 r. – 03.2025 r. przy uwzględnieniu dawkowania zgodnego z indeksem ATC/DDD (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/).

Tabela 19.
Udział terapii z grupy czynników stymulujących erytropoezę

Terapia	Odsetek stosujących
Epoetyna alfa	0,47%
Darbopoetyna alfa	99,53%
Łącznie	100%

3.5.2. Rozpowszechnienie terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia

Koszt terapii kolejnej linii naliczany jest w modelu jednorazowo w pierwszym cyklu modelu z uwzględnieniem odsetka pacjentów, u których wystąpi progresja (bez zgonów) w horyzoncie analizy. Biorąc pod uwagę, że pacjenci w populacji docelowej stosują aktualnie wyłącznie BSC, założono, że w przypadku progresji, w kolejnej linii stosowane będzie również BSC.

Tabela 20.
Udziały terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia

Terapia	Udział w kolejnej linii po ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC lub po BSC
BSC	100%

3.6. Dawkowanie i częstość stosowania leków

¹⁷⁷LU-PSMA-617 + BSC

Zalecany schemat leczenia produktem leczniczym Pluvicto to 7 400 MBq dożylnie co 6 tygodni (±1 tydzień) do podania maksymalnie 6 dawek, chyba, że nastąpi progresja choroby bądź wystąpią

niemożliwe do zaakceptowania działania toksyczne. [5] Zapisy te oznaczają, że jedna fiołka produktu Pluvicto pozwala na jednorazowe podanie leku.

Tabela 21.
Dawkowanie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Dawka	Częstość stosowania
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	1 fiołka	Co 6 tygodni, max 6 dawek.

BSC

Dawkowanie leków składających się na BSC określono w oparciu o następujące źródła:

- wytyczne Leppert 2018 [23],
- Woron 2011 [25],
- ChPL poszczególnych produktów:
 - deksametazon [26],
 - kwas zoledronowy [27],
 - goserelina [28–31],
 - leuprorelina [32–37],
 - tryptorelina [38, 39],
 - degareliks [40],
 - epoetyna alfa [41],
 - darbepoetyna alfa [42],
 - filgrastym [43],
 - pegfilgrastym [44].
- wartości LDD przyjętych przez MZ (leuprorelina, tryptorelina, fentanyl).

W przypadku ADT uwzględniono wyłącznie produkty dostępne na wykazie leków refundowanych.

Tabela 22.
Dawkowanie schematów stosowanych w ramach BSC

Grupa leków	Preparat/substancja czynna	Dawka	Częstość stosowania	Uwagi
Kortykosteroidy	Deksametazon	8-16 mg	Codziennie	Przyjęto 12 mg dziennie
Bisfosfoniany	Kwas zoledronowy - i.v.	4 mg	Co 3 do 4 tyg.	Przyjęto 1 fiołkę 5 ml (4 mg) co 3 tyg.
Opioidowe leczenie przeciwbólowe - "słabe" opioidy	Tramadol - p.o. stałe postacie farmaceutyczne	50-100 mg	Co 12 h	Przyjęto 75 mg co 12 h
	Tramadol - p.o. płynne postacie farmaceutyczne	25-50 mg	Co 4-6 h	Przyjęto 37,5 mg dziennie co 5 h
	Tramadol - i.v.	50-100 mg	Co 4 h	Przyjęto 75 mg co 4 h
Opioidowe leczenie	Dihydrokodeina	240 mg	Co 12 h	-
	Morfina - p.o.	20-30 mg	Co 12 h	Przyjęto 25 mg co 12 h

Grupa leków	Preparat/substancja czynna	Dawka	Częstość stosowania	Uwagi
przeciwbólowe - "silne" opioidy	Morfina - i.v.	3-5 mg	Co 4-6 h	Przyjęto 4 mg co 5 h
	Oksykodon	10-20 mg	Co 12 h	Przyjęto 15 mg co 12 h
	Oksykodon/nalokson	10/5 mg - 20/10 mg	Co 12 h	Przyjęto 15/7,5 mg co 12 h
	Fentanyl - system transdermalny	12-25 mcg/h	Co 72 h	Przyjęto 18,5 mcg/h co 72 h
	Fentanyl - pozostałe postacie	2 tabl. podjęzykowe lub 4 dawki donosowe	Codziennie	Na podstawie LDD
	Buprenorfina	35 mcg/h	Co 72-96 h	Przyjęto 35 mcg/h co 84 h
	Tapentadol	50-100 mg	Co 12 h	Przyjęto 75 mg co 12 h
	Metadon	2,5-5 mg	Co 12 h	Przyjęto 3,75 mg co 12 h
ADT	Goserelina	3,6 mg	Co 4 tygodnie	-
		10,8 mg	Co 12 tyg.	
	Leuprorelina - Eligard	7,5 mg	Co 4 tygodnie	Na podstawie LDD
		22,5 mg	Co 12 tyg.	
		45 mg	Co 24 tyg. (6 miesięcy)	
	Leuprorelina - Leuprostin	3,6 mg	Co 4 tygodnie	Na podstawie LDD
		5 mg	Co 12 tyg.	
	Leuprorelina - Librexa	11,25 mg	Co 12 tyg.	Na podstawie LDD
	Tryptorelina	3,75 mg	Co 4 tygodnie	Na podstawie LDD
		11,25 mg	Co 12 tyg.	
	Degareliks	Dawka początkowa 240 mg, następnie 80 mg	Co miesiąc	Przyjęto 80 mg co miesiąc
Środki stymulujące erytopoetynę	Epoetyna alfa	450 j.m./kg	1 raz na tydzień	-
	Darbepoetyna alfa	500 µg	Co 3 tyg.	-
G-CSF	Filgrastym	0,5 mln j.m./kg	Codziennie	-
	Pegfilgrastym	6 mg	Co 3 tyg.	-

3.7. Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia określono w oparciu o dane z badania VISION. Nie ingerowano w dane dotyczące czasu trwania terapii jako, że nie jest on związany z uwarunkowaniami systemowymi, a wynika z praktyki klinicznej dotyczącej stosowania terapii oraz określonych zasad stosowania leków we wskazaniach rejestracyjnych, wytycznych klinicznych etc. W związku z tym czas stosowania terapii nie powinien się znacząco różnić między różnymi państwami, co potwierdza zasadność przyjęcia założeń modelu globalnego w tym zakresie.

W modelu koszty poszczególnych terapii (koszty leków i koszty podania, opisane w kolejnym rozdziale) naliczane są w pierwszym cyklu modelu poprzez iloczyn średniej liczby dawek i kosztów jednostkowych. Ze względu na krótki czas podawania leków (średnia nie przekraczająca roku) nie stanowi to ograniczenia analizy – dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów odbywa się od drugiego roku analizy. Jednocześnie średnia dawka leków uwzględnia wcześniejsze przerywanie leczenia ze względu na wystąpienie progresji lub zgonu.

Poniżej zestawiono dane uwzględnione w obliczeniach.

Tabela 23.
Liczba dawek ^{177}Lu -PSMA-617 w badaniu VISION – odsetku pacjentów

Liczba dawek	Liczba pacjentów	Odsetek
1	■	■
2	■	■
3	■	■
4	■	■
5	■	■
6	■	■
Łącznie	■	■

Na podstawie powyższych odsetków wyznaczono krzywą czasu trwania leczenia oraz średnią liczbę dawek.

Tabela 24.
Czas trwania leczenia ^{177}Lu -PSMA-617 – średnia liczba dawek

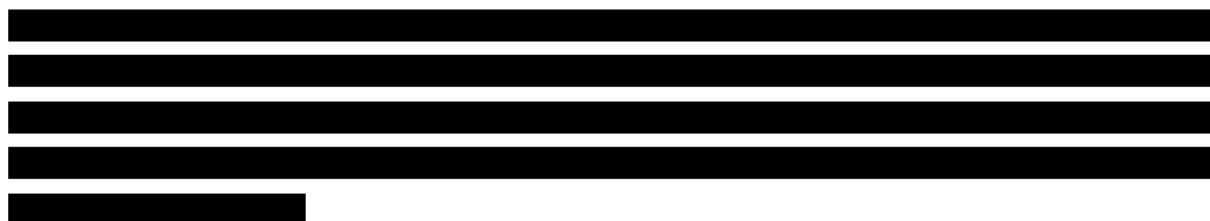
Interwencja	Średnia całkowita liczba dawek	Źródło
^{177}Lu -PSMA-617	4,46	VISION

W przypadku leków oraz radioterapii stosowanych w ramach BSC również uwzględniono średni czas trwania terapii na podstawie danych uwzględnionych w modelu globalnym. W tym celu zastosowane zostały dane z badania VISION, zróżnicowane dla ^{177}Lu -PSMA-617 + BSC oraz BSC. W przypadku terapii izotopowej uwzględniono czas trwania terapii na podstawie opinii ekspertów. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu równego czasu trwania BSC dla poszczególnych interwencji, przyjmując wartości na podstawie wartości z ramienia BSC oraz na podstawie wartości z ramienia ^{177}Lu -PSMA-617 + BSC. Dodatkowo przeprowadzono również obliczenia przy braku uwzględnienia kosztów BSC dla ^{177}Lu -PSMA-617 + BSC.

■

■

■



Odmienne założenia przyjęto do naliczenia kosztów związanych z terapią ADT. Zgodnie z zapisami programu lekowego B.56 [45], projektu programu lekowego dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz polskich wytycznych praktyki klinicznej opisanych w analizie problemu decyzyjnego [1] na każdym etapie leczenia mCRPC należy kontynuować rozpoczętą wcześniej ablacyjną hormonoterapię analogiem LHRH. W analizie na tej podstawie przyjęto, że terapia ADT jest stosowana do końca życia pacjenta, niezależnie od stanu zdrowia, w tym progresji choroby (z uwzględnieniem przyjętego założenia o rozpowszechnieniu tej terapii wynoszącym 80%, por. rozdz. 3.5.1). W konsekwencji koszty ADT naliczane są w kolejnych cyklach modelu przez cały czas trwania życia pacjentów, a nie w pierwszym cyklu, jak w przypadku pozostałych interwencji.

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń dotyczących czasu trwania terapii.

Tabela 25.
Czas trwania leczenia (w miesiącach) poszczególnymi składowymi BSC – analiza podstawowa

Interwencja	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	BSC
ADT	W każdym cyklu modelu do końca życia pacjentów	
Terapia izotopowa	■	■
Radioterapia	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
Bisfosfoniany	■■■■	■■■■
Kortykosteroidy	■■■■	■■■■
Środki stymulujące erytropoetynę	■■■■	■■■■
G-CSF	■■■■	■■■■
Opioidowe leczenie przeciwbólowe	■■■■	■■■■

Tabela 26.
Czas trwania leczenia (w miesiącach) poszczególnymi składowymi BSC – analiza wrażliwości

Interwencja	Scenariusz Con_1	Scenariusz Con_2	Scenariusz Con_3	
	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC / BSC	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC / BSC	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	BSC
ADT	W każdym cyklu modelu do końca życia pacjentów			
Terapia izotopowa	■	■	■	■
Radioterapia	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■	■■■■■■■■■■
Bisfosfoniany	■■■■	■■■■	■	■■■■
Kortykosteroidy	■■■■	■■■■	■	■■■■

3.8.2. Koszty podania leków

Zgodnie z ChPL Pluvicto, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 [5] powinien być podawany wyłącznie przez osoby upoważnione do obchodzenia się z preparatami radiofarmaceutycznymi w wyznaczonych warunkach klinicznych i po przeprowadzeniu oceny pacjenta przez odpowiednio wykwalifikowanego lekarza. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 będzie finansowany w ramach programu lekowego. Obecnie w ramach programów lekowych finansowany jest jeden lek z grupy V10XX – Różne radiofarmaceutyki lecznicze – lutet oksodotreotydu (¹⁷⁷Lu), którego podanie posiada osobną wycenę punktową. Do niedawna w programie lekowym finansowany był również inny radiofarmaceutyk – dichlorek radu Ra-223 (obecnie finansowany jest w katalogu chemioterapii). W analizie podstawowej koszt podania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 przyjęto na takim samym poziomie, co podanie lutetu oksodotreotydu (¹⁷⁷Lu). W analizie wrażliwości (wariant Costs_Admin_Int) przyjęto wycenę jak dla radu w okresie gdy finansowany był w programie lekowym. Założenie ma charakter konserwatywny.

Dla leków stosowanych w ramach BSC przyjęto następujące założenia:

- leki stosowane doustnie oraz transdermalnie nie generują kosztów podania,
- opioidy stosowane dożylnie nie generują kosztów podania (podanie odbywa się najprawdopodobniej w warunkach hospicjum – koszty naliczane oddzielnie lub w warunkach domowych w ramach świadczeń gwarantowanych w POZ),
- podanie kwasu zoledronowego odbywa się w ramach świadczenia *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków*,
- podanie terapii ADT w postaci implantu/zawiesiny do wstrzyknięcia odbywać się będzie w ramach wizyty monitorującej (świadczenie *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, por. rozdz. 3.8.5),
- podanie środków stymulujących erytropoetynę odbywa się drogą podskórną; w analizie założono samodzielne podawanie przez pacjenta,
- podanie G-CSF odbywa się drogą podskórną lub dożylną; w analizie założono podanie podskórne i samodzielne podawanie przez pacjenta.

W przypadku terapii izotopowej przyjęto, że podanie odbywać się będzie w ramach świadczenia *Hospitalizacja do terapii izotopowej - w oddziale radioterapii/ onkologii klinicznej*, natomiast w przypadku radioterapii uwzględniono świadczenie *Hospitalizacja do teleradioterapii / terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku > 17 r.ż.*

Wycenę świadczeń dla leków zaczerpnięto z zarządzeń Prezesa NFZ nr 175/2023/DGL (z późn. zm.) [47], 10/2024/DGL (z późn. zm.) [48], 68/2024/DSOZ (z późn. zm.) [49] oraz z archiwalnego 76/2024/DGL [50]. Wyceny punktowe poszczególnych świadczeń oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ). W poniższej tabeli zestawiono koszty jednostkowe świadczeń uwzględnionych w ramach kosztów podania.

Tabela 28.
Koszty jednostkowe świadczeń uwzględnione w analizie – podanie leków

Kod produktu	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000030	Przyjęcie pacjenta połączone z podaniem Lutetium (177Lu) oxodotreotidi	745,79	1,77 zł	1 319,77 zł
5.08.07.0000021	Przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichloru radu Ra-223 (świadczenie archiwalne)	600,00	1,77 zł	1 061,78 zł
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	1,77 zł	690,28 zł
5.52.01.0001470	Hospitalizacja do terapii izotopowej - w oddziale radioterapii/ onkologii klinicznej	379,00	1,76 zł	667,04 zł
5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii / terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku > 17 r.ż.	352,00	1,55 zł	544,75 zł

W kolejnej tabeli podsumowano koszty podania przyjęte w analizie.

Tabela 29.
Podsumowanie założeń dot. kosztów podania

Terapia	Świadczenie	Koszt świadczenia
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 – analiza podstawowa	Przyjęcie pacjenta połączone z podaniem Lutetium (177Lu) oxodotreotidi	1 319,77 zł
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 – analiza wrażliwości	Przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichloru radu Ra-223 (świadczenie archiwalne – obowiązujące do 76/2024/DGL [50] – wykreślone od 109/2024/DGL [51])	1 061,78 zł
ADT	–	0 zł
Bisfosfoniany (kwas zoledronowy)	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	690,28 zł
Kortykosteroidy (deksametazon)	–	0 zł
Środki stymulujące erytropoetynę	–	0 zł
BSC	G-CSF	0 zł
	Opioidowe leczenie przeciwbólowe	0 zł
Terapia izotopowa	Hospitalizacja do terapii izotopowej - w oddziale radioterapii/ onkologii klinicznej	667,04 zł
Radioterapia	Hospitalizacja do teleradioterapii / terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku > 17 r.ż.	544,75 zł

3.8.3. Koszty interwencji stosowanych w ramach BSC

W ramach BSC uwzględniono następujące interwencje:

- terapia izotopowa (stront/samar),
- radioterapia,

- deksametazon,
- kwas zoledronowy,
- opioidowe leczenie przeciwbólowe,
- ADT,
- środki stymulujące erytropoetynę,
- G-CSF.

Koszty terapii izotopowej określono na podstawie Zarządzenia Nr 167/2019/DSOZ [52]. Wyceny punktowe poszczególnych świadczeń oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [53]).

Tabela 30.
Koszty terapii izotopowej

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.10.00.0000027	Terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości - podanie izotopu strontu	2959,19	1,54 zł	4 547,54 zł
5.10.00.0000028	Terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości - podanie izotopu samaru	4733,88		7 274,80 zł
Średnia				5 911,17 zł ^a

a) przyjęto, że udział obu terapii jest taki sam (po 50%)

Koszty radioterapii określono na podstawie Zarządzenia 37/2024/DSOZ [54]. Wyceny punktowe poszczególnych świadczeń oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ).

Tabela 31.
Koszty radioterapii

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.07.01.0000059	Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją	2812	1,55 zł	4 351,81 zł
5.07.01.0000060	Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana	3551		5 495,48 zł
Średnia				4 923,65 zł ^a

a) średnia arytmetyczna

Koszty jednostkowe leków stosowanych w ramach BSC określono zgodnie z poniższymi kryteriami:

- w przypadku leków refundowanych w ramach wykazu A (deksametazon, opioidowe leczenie przeciwbólowe, ADT) przyjęto koszty z WLR [45],
- w przypadku leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii (kwas zoledronowy, środki stymulujące erytropoetynę, G-CSF) uwzględniono koszt z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2025 r. [55] (za ostatni

dostępny miesiąc) lub z WLR (w przypadku gdy dana substancja nie jest raportowana w komunikacie DGL).

W poniższej tabeli zestawiono koszty przyjęte dla leków refundowanych w ramach wykazu A.

Tabela 32.
Koszty leków refundowanych w ramach wykazu A

Kategoria	Substancja czynna	Jednostka	Cena za jednostkę		Długość cyklu	Koszt na cykl ^a	
			NFZ	Pacjent		NFZ	NFZ + pacjent
Deksametazon	Deksametazon	mg	0,70 zł	0,11 zł	1 dzień	8,37 zł	9,67 zł
Opioidowe leczenie przeciwbólowe	Tramadol - p.o. stałe postacie farmaceutyczne	mg	0,01 zł	0,00 zł	1 dzień	2,26 zł	2,39 zł
	Tramadol - p.o. płynne postacie farmaceutyczne	mg	0,01 zł	0,00 zł			
	Tramadol - i.v.	mg	0,03 zł	0,00 zł			
	Dihydrokodeina	mg	0,01 zł	0,00 zł			
	Morfina - p.o.	mg	0,04 zł	0,00 zł			
	Morfina - i.v.	mg	0,13 zł	0,01 zł			
	Oksykodon	mg	0,06 zł	0,01 zł			
	Oksykodon/nalokson	mg	0,14 zł	0,00 zł			
	Fentanyl - system transdermalny	µg	2,06 zł	0,09 zł			
	Fentanyl - pozostałe postacie	LDD	59,27 zł	0,40 zł			
	Buprenorfina	µg	0,58 zł	0,04 zł			
	Tapentadol	mg	0,04 zł	0,00 zł			
	Metadon	mg	0,20 zł	0,03 zł			
ADT	Goserelina	mg	47,09 zł	2,34 zł	1 tydzień	45,09 zł	49,08 zł
	Leuprorelina	LDD	6,06 zł	0,63 zł			
	Tryptorelina	LDD	6,44 zł	0,82 zł			
	Degareliks	mg	5,45 zł	0,09 zł			

a) z uwzględnieniem dawkowania, por. rozdz. 3.6

W kolejnej tabeli zestawiono koszty przyjęte dla leków z katalogu chemioterapii.

Tabela 33.
Koszty leków refundowanych w ramach wykazu C

Kategoria	Substancja czynna	Jednostka	Cena za jednostkę		Długość cyklu	Koszt na cykl ^a
			Wartość	Źródło		
Kwas zolendronowy	Kwas zolendronowy - i.v.	mg	13,55 zł	Komunikat DGL	3 tygodnie	54,19 zł
Środki stymulujące erytropoetynę	Epoetyna alfa	j.m.	0,02 zł	Przetargi	1	978,10 zł

Kategoria	Substancja czynna	Jednostka	Cena za jednostkę		Długość cyklu	Koszt na cykl ^a
			Wartość	Źródło		
	Darbepoetyna alfa	µg	5,87 zł	WLR	tydzień	
G-CSF	Filgrastym	mln j.m.	1,12 zł	Komunikat DGL	3 tygodnie	1 025,38 zł
	Pegfilgrastym	mg	54,23 zł	Komunikat DGL		

a) z uwzględnieniem dawkowania, por. rozdz. 3.6

W kolejnej tabeli zestawiono oszacowanie kosztów BSC stosowanych w ramach poszczególnych interwencji z uwzględnieniem kosztów jednostkowych (por. Tabela 32, Tabela 33), czasu trwania leczenia (por. rozdz. 3.7) oraz odsetków pacjentów stosujących poszczególne terapie (por. rozdz. 3.5.1). Koszty podania określono zgodnie z założeniami opisanymi w rozdz. 3.8.2.

Tabela 34.
Koszty BSC – wartości uwzględnione w analizie podstawowej

Terapia	Całkowity koszt leczenia – ^{177}Lu -PSMA-617		Całkowity koszt leczenia – BSC	
	Leki	Podanie	Leki	Podanie
Terapia izotopowa	443,34 zł	50,03 zł	443,34 zł	50,03 zł
Radioterapia	2 078,87 zł	230,01 zł	2 095,88 zł	231,89 zł
Kwas zoledronowy	857,29 zł	10 921,23 zł	961,31 zł	12 246,32 zł
Deksametazon	203,42 zł	0,00 zł	171,86 zł	0,00 zł
Środki stymulujące erytropoetynę	52,92 zł	0,00 zł	174,66 zł	0,00 zł
G-CSF	63,23 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Opioidowe leczenie przeciwbólowe	419,75 zł	0,00 zł	361,44 zł	0,00 zł
Kontynuacja ADT	1 739,73 zł	0,00 zł	1 498,04 zł	0,00 zł
Razem	5 858,56 zł	11 201,26 zł	5 706,53 zł	12 528,23 zł

3.8.4. Koszty kwalifikacji do leczenia ^{177}Lu -PSMA-617

Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego u pacjentów kwalifikowanych do ^{177}Lu -PSMA-617 należy przeprowadzić testowanie PSMA. Wiąże się to z wykonaniem u pacjenta badania pozytonowej emisyjnej tomografii (PET) z oznakowaniem PSMA.

Wartość punktową świadczeń zaczerpnięto z Zarządzenia 167/2019/DSOZ (z późn. zm.) [52]. Wycenę punktową świadczeń oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ).

Tabela 35.
Średni koszt badania PET

Kod produktu	Nazwa produktu	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.10.00.0000103	Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I	2795,42	1,72 zł	4 798,53 zł
5.10.00.0000104	Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy II	4141,63	1,72 zł	7 109,40 zł
Średnia				5 953,97 zł

Przyjęto, że badanie na obecność PSMA będzie miało wynik pozytywny u 86,6% pacjentów, zgodnie z wynikami badania VISION. W konsekwencji w analizie uwzględniono mnożnik kosztów, aby uwzględnić, że badanie PET jest wykonywane u większej liczby pacjentów, niż zakwalifikowanych do leczenia.

Tabela 36.
Koszt obrazowania PSMA uwzględniony w analizie

Parametr	Wartość
Koszt jednostkowy testu	5 953,97 zł
Mnożnik wykonania testu	1 / 86,6%
Finalna wartość uwzględniona w analizie	6 875,25 zł

3.8.5. Koszty monitorowania terapii

Aktualnie monitorowanie leczenia w ramach programu B.56 rozliczane jest świadczeniem *Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego*. W analizie założono, że koszt monitorowania terapii ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 będzie rozliczany również w ramach tego samego świadczenia. Wycenę świadczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 175/2023/DGL (z późn. zm.) [47]. Wycenę punktową oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ).

Tabela 37.
Koszty monitorowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 uwzględnione w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.08.08.0000063	Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	2758,08	1,77 zł	4 880,79 zł

Z uwagi na fakt, że w zaproponowanych zapisach programu lekowego obejmujących stosowanie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, w punkcie monitorowanie skuteczności leczenia widnieje zapis „PET/CT lub PET/MRI z zastosowaniem ⁶⁸Ga-PSMA lub ¹⁸F-PSMA (w przypadku leczenia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617), nie

rzadziej niż co 6 mies.” – doliczono dodatkowo koszt badania PET PSMA (zgodnie z Tabelą 35), z uwzględnieniem odsetka chorych, którzy kontynuują terapię po pół roku. Przyjęto, że pierwsze badanie przeprowadzane jest w ramach diagnostyki, a kolejne badania nie występują, gdyż terapia 177Lu-PSMA-617 trwa mniej niż 12 miesięcy.

W zaproponowanych zapisach programu lekowego obejmujących stosowanie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, w punkcie monitorowanie skuteczności leczenia widnieje też zapis „scyntygrafia poterapeutyczna – opcjonalnie, w przypadku leczenia 177Lu-PSMA-617 do 48h po podaniu dawki leku”. Z uwagi na fakt, że badanie to jest opcjonalne – nie doliczono jego kosztu w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości, założono, że każdemu podaniu będzie towarzyszyć scyntygrafia, której koszt przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Koszt scyntygrafii poterapeutycznej uwzględnione w analizie wrażliwości (scenariusz Costs_scynt)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.10.00.0000022	Scyntygrafia nadnerczy/innych okolic ciała	2366,94	1,72 zł	4 063,02 zł

W przypadku terapii BSC założono, że monitorowanie odbywać się będzie w ramach świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu* rozliczanego co 4 tygodnie. Analogiczne założenie przyjęto w analizie dla kabazitakselu ocenianej przez AOTMiT [9]. Wycenę świadczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 57/2023/DSOZ [56]. Wycenę punktową oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ).

Tabela 39.
Koszty monitorowania BSC uwzględnione w analizie (koszt 4-tygodniowy)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,73 zł	129,53 zł

3.8.6. Koszty leczenia SSE oraz zdarzeń niepożądanych

3.8.6.1. SSE

Dane dotyczące przeżycia wolnego do SSE przedstawiono w rozdziale 3.2.4. Koszt leczenia SSE zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla produktu Cabazitaxel Ever Pharma ocenianej przez AOTMiT [9]. Koszty przedstawione w tej analizie pochodzą z 2022 roku, więc na potrzeby niniejszej analizy zostały skorygowane o wskaźnik inflacji z lat 2022-2024 (najnowsze dostępne dane) [57] wynoszący 1,154.

Tabela 40.
Koszty leczenia SSE

SSE	Koszt NFZ
Radioterapia kości	9 866,53 zł
Patologiczne złamania kości	8 473,24 zł
Operacja kości	8 473,24 zł
Zespół uciskowy rdzenia	9 803,22 zł

3.8.6.2. ANEMIA, NEUTROPENIA, LIMFOPENIA, TROMBOCYTOPENIA, LEUKOPENIA

Koszt leczenia anemii, neutropenii, limfopenii, trombocytopenii oraz leukopenii oszacowano jako średnią wartość hospitalizacji trzech grup JGP ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2023 roku. Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 41.
Średnia wartość hospitalizacji dla grup JGP S05, S06, S07

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	55 077	19 338,70 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	67 076	6 742,47 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	19 498	1 247,60 zł
Średnia		10 883,80 zł

3.8.6.3. ZMĘCZENIE

Dla kosztu leczenia astenii i zmęczenia przypisano wartość świadczenia W11 *świadczenie specjalistyczne 1-go typu*. Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ (z późn. zm.) [56], natomiast wycenę punktową dla produktu rozliczeniowego *świadczenia w zakresie urologii* (kod produktu: 02.1640.001.02) oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Koszt leczenia astenii i zmęczenia

Parametr	Wartość
Świadczenie W11 (pkt)	44
Wycena punktu	1,73 zł
Wartość świadczenia	75,99 zł

3.8.6.4. BÓL PLECÓW, BÓL KOŚCI

Koszt leczenia bólu pleców oraz bólu kości oszacowano jako średnią wartość hospitalizacji dwóch grup JGP ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2023 roku. Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 43.
Średnia wartość hospitalizacji dla grup JGP H56C, H56D

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji
H56C – Zespoły bólowe kręgosłupa <4 dni	2 142	1 243,80 zł
H56D – Zespoły bólowe kręgosłupa >3 dni	2 113	3 021,26 zł
Średni koszt leczenia		2 126,47 zł

3.8.6.5. NADCIŚNIENIE

Koszty wystąpienia nadciśnienia oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2023 określonych dla grupy JGP E86 - *Nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne*, w ramach której rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Koszt leczenia nadciśnienia

Parametr	Wartość
Średnia wartość hospitalizacji dla grupy JGP E86	10 115,90 zł

3.8.6.6. HIPOKALIEMIA

Koszt leczenia hipokaliemii oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP K26 - *Zaburzenia wodno-elektrolitowe*, według danych za 2022. Zgodnie z aktualnym zarządzeniem 37/2024/DSOZ [54], grupa JGP K26 została zastąpiona przez JGP K25 - *Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania*. Dla tej grupy, w momencie tworzenia niniejszej analizy, w Statystykach JGP nie ma żadnych danych o średniej wartości hospitalizacji. Przyjęto, że w tej sytuacji najlepsze oszacowanie kosztu stanowić będzie ostatnia dostępna wartość hospitalizacji dla grupy JGP K26, której kontynuacją jest obecnie funkcjonująca JGP K25. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Koszt leczenia hipokaliemii

Parametr	Wartość
Średnia wartość hospitalizacji dla grupy JGP K26* (archiwalne za 2022)	2 789,33 zł

* grupa JGP K26 została zastąpiona przez grupę JGP K25

3.8.6.7. INFEKCJA UKŁADU MOCZOWEGO

Koszt leczenia infekcji układu moczowego oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP L07 – *Zakażenie nerek lub dróg moczowych* za 2023. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Koszt leczenia infekcji układu moczowego

Parametr	Wartość
Średnia wartość hospitalizacji dla grupy JGP L07	3 051,20

3.8.6.8. HEMATURIA

Koszt leczenia hematurii oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP L86 – *Badania w zakresie dróg moczowych*. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Koszt leczenia hematurii

Parametr	Wartość
Średnia wartość hospitalizacji dla grupy JGP L86	1 581,70 zł

3.8.6.9. OSTRA NIEWYDOLNOŚĆ NEREK

Koszt leczenia ostrej niewydolności nerek oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP L82 – *Ostra niewydolność nerek*. za rok 2023. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Koszt leczenia ostrej niewydolności nerek

Parametr	Wartość
Średnia wartość hospitalizacji dla grupy JGP L82	10 429,50 zł

3.8.6.10. PODSUMOWANIE KOSZTÓW LECZENIA AE

W poniższej tabeli podsumowano przyjęte koszty leczenia AE.

Tabela 49.
Koszty leczenia AE - podsumowanie

AE	Koszt leczenia
Anemia	10 883,80 zł
Neutropenia	10 883,80 zł
Limfopenia	10 883,80 zł

AE	Koszt leczenia
Trombocytopenia	10 883,80 zł
Leukopenia	10 883,80 zł
Zmęczenie	75,99 zł
Ból pleców	2 126,47 zł
Ból kości	2 126,47 zł
Nadciśnienie	10 115,90 zł
Infekcja układu moczowego	3 051,20 zł
Hematuria	1 581,70 zł
Ostra niewydolność nerek	10 429,50 zł

3.8.7. Koszty leczenia kolejnych linii

Zgodnie z przyjętymi założeniami w kolejnej linii pacjenci stosować będą BSC. W analizie założono upraszczająco, że koszt stosowania BSC w kolejnej linii jest taki jak w linii inicjującej w modelu. Ponadto zachowano założenie o ciągłym stosowaniu ADT przez 80% pacjentów w ciągu całego życia w modelu (niezależnie od stosowanego leczenia i linii terapii). Poniżej przedstawiono podsumowanie kosztów BSC uwzględnionych w kolejnej linii leczenia (z wyłączeniem ADT naliczanego niezależnie od stosowanej linii).

Tabela 50.
Koszty BSC w kolejnej linii leczenia – wartości uwzględnione w analizie

Terapia	Całkowity koszt leczenia kolejnej linii po ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617		Całkowity koszt leczenia kolejnej linii po BSC	
	Leki	Podanie	Leki	Podanie
BSC	5 858,56 zł	11 201,26 zł	5 706,53 zł	12 528,23 zł

3.8.8. Koszty monitorowania po progresji

Koszty monitorowania po progresji określono zgodnie z założeniem przyjętym dla monitorowania BSC (por. rozdz. 3.8.5).

W poniższej tabeli podsumowano założenia w zakresie monitorowania po progresji.

Tabela 51.
Oszacowanie kosztu monitorowania po progresji

Terapia	Udział	Tygodniowy koszt monitorowania	Uwagi
BSC	100%	32,38 zł	Koszt monitorowania BSC (por. rozdz. 3.8.5)

3.8.9. Koszty opieki terminalnej

Koszty leczenia paliatywnego ustalono na podstawie Zarządzenia nr 54/2024/DSOZ [58] i Informatora o umowach NFZ [53]. Przyjęto, że pacjenci mogą mieć udzielane świadczenia w ramach hospicjum domowego lub w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym. Określono koszt osobodnia w każdym z tych przypadków (jako iloczyn taryfy i średniej wartości punktu). Przyjęto, że okres opieki paliatywnej wynosi 28 dni, jest to wartość odpowiadająca długości cyklu w modelu. Na końcu, wyliczono średni koszt całkowity opieki paliatywnej, ważony liczbą osobodni udzielonych świadczeń w trybie stacjonarnym i domowym – określonych na podstawie map potrzeb zdrowotnych za 2023 rok[59]. Średni koszt całkowity terapii paliatywnej wynoszący 6 475,20 zł. Koszt ten jest naliczany w modelu jednorazowo wszystkim pacjentom, u których wystąpił zgon.

Tabela 52.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Nazwa produktu Rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu	Taryfa	Liczba osobodni	Liczba dni terapii	Koszt osobodnia	Koszt całkowity
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	110,87 zł	7,19	1 470 670	28	797,15 zł	22 320,26 zł
Osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	109,01 zł	1,08	7 330 565	28	117,73 zł	3 296,34 zł
Średni koszt							6 475,20 zł

4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

4.3. Analiza PSA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

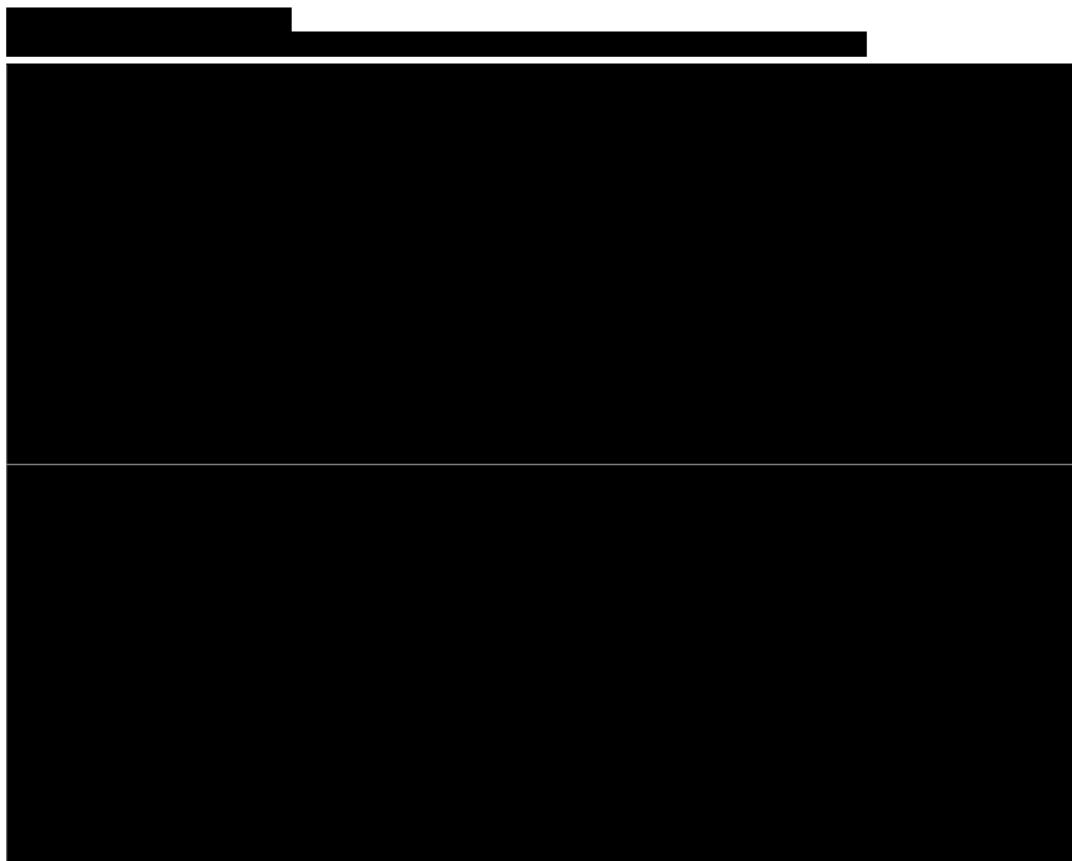
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 57.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horyzont czasowy (10 lat)	5 lat	Time horizon (years) (arkusz Analysis Settings, komórka O8)	Rozdz. 2.6
Disc	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Discount rate for cost, discount rate for outcomes (arkusz Analysis Settings, komórki O10–O11)	Rozdz. 2.9
P	Perspektywa płatnika	Perspektywa płatnika+pacjenta	Perspective (Analysis Settings, komórka E13)	Rozdz. 2.5
rPFS_1	Rozkład rPFS ()		rPFS, Survival model (arkusz Efficacy, wiersz 24)	Rozdz. 3.2.2
rPFS_2				
OS_1	Rozkład OS		OS, Survival model (arkusz Efficacy, wiersz 51)	Rozdz. 3.2.3
OS_2				
SSE_T	Modelowanie SSE (na podstawie krzywej czasu do pierwszego SSE)	Na podstawie całkowitego prawdopodobieństwa wystąpienia SSE z badań klinicznych	Probability of experiencing an SSE, modelling approach (arkusz Efficacy, wiersz 76)	Rozdz. 3.2.4
SSE_M		Na podstawie miesięcznej częstości występowania SSE z badań klinicznych	Probability of experiencing an SSE, modelling approach (arkusz Efficacy, wiersz 76)	
SSE_R	Rozkład SSE na poszczególne typy (różny dla badanych interwencji)	Równy dla wszystkich interwencji na podstawie łącznego wyniku z badania VISION	Distribution of SSE (arkusz Efficacy, wiersz 106)	Rozdz. 3.2.4.2
U_1	Użyteczności z badania VISION, równe dla wszystkich interwencji	Użyteczności z badania VISION UK różne dla interwencji	Health State Utility Weights (arkusz Utilities, wiersz 7); dla U_1 dodatkowo excluded (arkusz Utilities lista D24 i D41)	Rozdz. 3.4
U_2		Użyteczności z Barqawi 2019, równe dla interwencji		
U_3		Użyteczności z NICE TA391, równe dla interwencji		
Costs_Adm_int	Koszty podania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 (na podstawie podania Lutetium (¹⁷⁷ Lu) oxodotreotidi)	Na podstawie podania Ra-223	Drug Administration Costs (arkusz Costs, komórka F54)	Rozdz. 3.8.2
Costs_scynt	Bez uwzględniania kosztów scyntygrafii poterapeutycznej	Z uwzględnianiem kosztów scyntygrafii poterapeutycznej	Scyntygrafia (arkusz Costs, komórka K11)	Rozdz. 3.8.5

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
Con_1	Czas trwania leczenia poszczególnymi składowymi BSC (zgodnie z wynikami badania VISION dla poszczególnych interwencji)	Czas terapii BSC na podstawie ramienia ¹⁷⁷ Lu- PSMA-617 z badania VISION	Treatment exposure (months) (arkusz Tx Duration, wiersze 26-33)	Rozdz. 3.7
Con_2		Czas terapii BSC na podstawie ramienia BSC z badania VISION		
Con_3		Nieuwzględnione BSC dla ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617		

5.2. Wyniki

Lp	Wzrost			Ciężar ciała			Ciężar ciała						+	+
	cm	kg	m	kg	m	m	kg	m	m	kg	m	m		
1	170	70	1,70	70	1,70	1,70	70	1,70	70	1,70	70	1,70	+	+
2	170	70	1,70	70	1,70	1,70	70	1,70	70	1,70	70	1,70	+	+
3	170	70	1,70	70	1,70	1,70	70	1,70	70	1,70	70	1,70	+	+

5.3. Podsumowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Błędy podczas walidacji wewnętrznej nie zostały wykryte.

6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienie ich przyczyn. W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę PubMed (w tym MEDLINE) oraz strony agencji HTA pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami opracowanego modelu. Schemat wyszukiwania publikacji zamieszczono w rozdziale A.1.1. W wyniku wyszukania zidentyfikowano analizę (Mehrens 2023 [60]), której wyniki można porównać z wynikami niniejszego opracowania. Do celów przeprowadzenia walidacji konwergencji wyniki niniejszej analizy dostosowano do założeń odnalezionego opracowania – przyjęto stopę dyskontową dla kosztów i efektów zdrowotnych wynoszącą 3%. Poniżej przedstawiono porównanie wyników omawianych analiz.

Tabela 59.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy Mehrens 2023

Interwencja	Parametry dostosowanie w ramach walidacji	Kategoria	Mehrens 2023	Niniejsza analiza
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	Horyzont – 5 lat; stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych: 3%	QALY	0,53	■
BSC		QALY	0,11	■
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 vs BSC		Różnica QALY	0,42	■

■

■

■

W analizie HAS 2023 [78] uwzględniono dyskonto na poziomie 2,5% oraz horyzont 5 letni. [REDACTED]

Tabela 60.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy HAS 2023

Interwencja	Parametry dostosowanie w ramach walidacji	Kategoria	HAS 2023	Niniejsza analiza
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617+BSC	Horyzont – 5 lat; stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych: 2,5%	QALY	1,272	[REDACTED]
BSC		QALY	0,881	[REDACTED]
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617+BSC vs BSC		Różnica QALY	0,391	[REDACTED]

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. W toku prac nad raportem HTA nie zidentyfikowano innych źródeł danych pozwalających na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

7. Podsumowanie i wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość z perspektywy NFZ w przypadku zastosowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 zamiast BSC wynosi 1 296 894 zł i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł).

[REDACTED]

WNIOSKI

Zastosowanie terapii ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 zamiast komparatorów wiąże się z dodatkowymi kosztami i efektami zdrowotnymi. Jednocześnie finansowanie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w populacji docelowej pozwoli na uzyskanie korzyści zdrowotnej w postaci wyższej wartości lat życia skorygowanej jakością, zaspokajając potrzebę pacjentów z analizowanej populacji docelowej w zakresie dostępu do nowoczesnych opcji terapeutycznych. Należy zaznaczyć, iż finansowanie preparatu Pluvicto® pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów z populacji docelowej, dając im dostęp do skutecznej terapii.

8. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Charakterystykę pacjentów determinującą koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) zaczerpnięto z badania VISION. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie.
- Krzywe OS, rPFS i czasu do pierwszego SSE ekstrapolowano na okres dłuższy niż raportowany w uwzględnionych badaniach, co obaczone jest niepewnością. W celu zbadania wpływu ekstrapolacji na wynik w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne scenariusze obliczeniowe.
- Udziały poszczególnych terapii wchodzących w skład BSC oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu-tetraksetanu (^{177}Lu -PSMA-617, produkt Pluvicto®) w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ADT) z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (AR) w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC) z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego (PSMA), po uprzednim leczeniu chemioterapią (CTH) opartą na taksanach oraz inhibitorami szlaku sygnałowego AR (ARPI), którzy nie kwalifikują się do leczenia drugim schematem chemioterapii (CTH) opartej na taksanach (III linia) lub wcześniej leczeni ≥ 2 schematami CTH zawierającej taksany (IV linia).

Analiza ekonomiczna została poprzedzona przeprowadzoną analizą kliniczną, w której oceniono efektywność ^{177}Lu -PSMA-617 w porównaniu z komparatorami. Wyniki analizy klinicznej wskazują, że ^{177}Lu -PSMA-617 jest interwencją o udowodnionej skuteczności w populacji docelowej, która zgodnie z wynikami porównania znamienne statystycznie wydłuża przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji w porównaniu do terapii standardowej. W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej, analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT oraz z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego. Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na dostarczonym przez Zamawiającego modelu, który dostosowano do warunków polskich.

Adaptowany model, który umożliwia modelowanie przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym za pomocą 3-stanów zdrowia, opracowano przy zastosowaniu techniki czasu podzielonego. Podejście to zakłada, że czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeterminowany przez krzywe przeżycia wolnego od progresji (radiologicznej) i przeżycia całkowitego określone dla ocenianych leków. Zastosowana technika PSM jest szeroko stosowana w analizach ekonomicznych dla chorób onkologicznych.

Dane odnośnie do efektywności ^{177}Lu -PSMA-617 i BSC zaczerpnięto z badania VISION, randomizowanego badania klinicznego III fazy oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ^{177}Lu -PSMA-617 względem BSC w populacji docelowej analizy. W celu określenia długoterminowych efektów konieczna była ekstrapolacja krzywych PFS i OS, która została przeprowadzona z zastosowaniem standardowych metod statystycznych i oceny wizualnej. Podejście takie pozwala na wiarygodne porównanie ^{177}Lu -PSMA-617 względem BSC w zakresie uzyskiwanych efektów zdrowotnych i kosztów ponoszonych na te terapie.

Zastosowanie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 zamiast BSC wiąże się z dodatkowymi kosztami i efektami zdrowotnymi, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przewyższa obowiązujący w Polsce próg opłacalności. Warto zwrócić uwagę, że niniejsza analiza dotyczy innowacyjnego produktu, którego zastosowanie pozwala na wydłużenie życia oraz poprawę jego jakości u pacjentów z populacji docelowej. Obecnie pacjenci z populacji docelowej mają ograniczone możliwości stosowania efektywnych interwencji. Biorąc powyższe pod uwagę, objęcie finansowaniem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w ramach proponowanego PL będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów z populacji docelowej.

10. Bibliografia

1. [redacted] Analiza problemu decyzyjnego. 177Lu-PSMA-617 (Pluvicto®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. HTA Consulting 2025.
2. [redacted] Analiza kliniczna. 177Lu-PSMA-617 (Pluvicto®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. HTA Consulting 2025.
3. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (14.2.2025).
4. 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. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>.
5. Charakterystyka produktu leczniczego. Pluvicto (177Lu-PSMA-617). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pluvicto-epar-product-information_pl.pdf.
6. GUS. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020-2022 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2020-2022-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,11.html> (28.2.2025).
7. Sartor O, Bono J de, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, i in. (2021) Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 385(12):1091–1103.
8. Brockbank J, Hancock H. Economic Evaluation of 177Lu vipivotide tetraxetan in Progressive PSMA-Positive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. RTI Health Solutions 2022 [dane poufne].
9. Analiza ekonomiczna. Cabazitaxel EVER Pharma® (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. MAHTA 2022 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/070/AW/70%20AW%20OT.4231.22.2022%20Cabazitaxel%20Ever%20Pharma%20AE_REOPTR.pdf (3.2.2025).
10. Barqawi YK, Borrego ME, Roberts MH, Abraham I. (2019) Cost-effectiveness model of abiraterone plus prednisone, cabazitaxel plus prednisone and enzalutamide for visceral metastatic castration resistant prostate cancer therapy after docetaxel therapy resistance. *J Med Econ* 22(11):1202–1209.
11. NICE TA391 Cabazitaxel for hormone-relapsed metastatic prostate cancer treated with docetaxel. NICE 2016 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta391> (6.2.2025).
12. Fassler P, Holmstrom S, Engen AV. (2011) PCN130 Utility Weights for Skeletal Related Events in Castration Resistant Prostate Cancer. *Value in Health* 14(7):A458.
13. NICE TA831 Olaparib for previously treated BRCA mutation-positive hormone-relapsed metastatic prostate cancer. NICE 2022 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA831> (6.2.2025).
14. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. (2010) Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* 26(5):1091–1096.
15. Doyle S, Lloyd A, Walker M. (2008) Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 62(3):374–380.
16. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. (2006) Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 95(6):683–690.
17. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6:84.
18. NICE TA259 Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. NICE 2012 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta259> (6.2.2025).
19. Bermingham SL, Ashe JF. (2012) Systematic review of the impact of urinary tract infections on health-related quality of life. *BJU Int* 110(11 Pt C):E830-836.

20. NICE DG37 Point-of-care creatinine devices to assess kidney function before CT imaging with intravenous contrast. NICE 2019 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg37> (6.2.2025).
21. Matza LS, Cong Z, Chung K, Stopeck A, Tonkin K, Brown J, Braun A, Van Brunt K, McDaniel K. (2013) Utilities associated with subcutaneous injections and intravenous infusions for treatment of patients with bone metastases. *Patient Prefer Adherence* 7:855–865.
22. [REDACTED]
23. Leppert W, Wordliczek J. (2018) Recommendations for assessment and management of pain in cancer patients. *Oncol Clin Prac* (14):1–14.
24. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (18.6.2025).
25. Woron J, Dobrogowski J, Wordliczek J, Kleja J. (2011) Leczenie bólu w oparciu o drabinę analgetyczną WHO. *Medycyna po Dyplomie* 20(8):52–61.
26. Charakterystyka produktu leczniczego. Demezon (deksametazon). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/38668/characteristic>.
27. Charakterystyka produktu leczniczego. Zomikos (kwas zoledronowy). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/28265/characteristic>.
28. Charakterystyka produktu leczniczego. Zoladex 3,6 mg (goserelina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/7472/characteristic>.
29. Charakterystyka produktu leczniczego. Zoladex 10,8 mg (goserelina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/8441/characteristic>.
30. Charakterystyka produktu leczniczego. Reseligo 3,6 mg (goserelina).
31. Charakterystyka produktu leczniczego. Reseligo 10,8 mg (goserelina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/35659/characteristic>.
32. Charakterystyka produktu leczniczego. Eligard 7,5 mg (leuprorelina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/13639/characteristic>.
33. Charakterystyka produktu leczniczego. Eligard 22,5 mg (leuprorelina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/13640/characteristic>.
34. Charakterystyka produktu leczniczego. Eligard 45 mg (leuprorelina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/18977/characteristic>.
35. Charakterystyka produktu leczniczego. Leuprostin 3,6 mg (leuprorelina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23930/characteristic>.
36. Charakterystyka produktu leczniczego. Leuprostin 5 mg (leuprorelina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23931/characteristic>.
37. Charakterystyka produktu leczniczego. Librex (leuprorelina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/42001/characteristic>.
38. Charakterystyka produktu leczniczego. Diphereline 3,75 mg (tryptorelina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9440/characteristic>.
39. Charakterystyka produktu leczniczego. Diphereline 11,25 mg (tryptorelina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/10371/characteristic>.
40. Charakterystyka produktu leczniczego. Firmagon (degarelix). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/firmagon-epar-product-information_pl.pdf.
41. Charakterystyka produktu leczniczego. Binocrit (epoetyna alfa). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/binocrit-epar-product-information_pl.pdf.
42. Charakterystyka produktu leczniczego. Aranesp (darbepoetyna alfa). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aranesp-epar-product-information_pl.pdf.
43. Charakterystyka produktu leczniczego. Neupogen (filgrastym). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/14730/characteristic>.
44. Charakterystyka produktu leczniczego. Pelgraz (pegfilgrastym). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pelgraz-epar-product-information_pl.pdf.
45. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r> (18.6.2025).
46. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20240000930>.
47. Zarządzenie Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego (z późn. zm. 129/2024/DGL). Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43453/>.

48. Zarządzenie Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (z późn. zm. 28/2025/DGL). Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43527/>.
49. Zarządzenie Nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm. 32/2025/DSOZ). Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43535/>.
50. Zarządzenie Nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (archiwalne). Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43336/Zarzadzenie-76_2024_DGL.
51. Zarządzenie Nr 109/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (archiwalne). Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43392/>.
52. Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 września 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (z późn. zm. 10/2025/DSOZ). Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43481/>.
53. Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> (18.6.2025).
54. Zarządzenie Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm. 32/2025/DSOZ). Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43535/>.
55. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2025 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8781.html>.
56. Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późn. zm. 64/2024/DSOZ). Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43290/>.
57. Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> (10.3.2025).
58. Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarzadzenie-54_2024_DSOZ.
59. Mapy Potrzeb Zdrowotnych - Opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/opieka-paliatywno-hospicyjna/opieka-paliatywna-i-hospicyjna-mapy-potrzeb-zdrowotnych/>.
60. Mehrens D, Kramer KKM, Unterrainer LM, Beyer L, Bartenstein P, Froelich MF, Tollens F, Ricke J, Rübenthaler J, Schmidt-Hegemann N-S, Herlemann A, Unterrainer M, Kunz WG. (2023) Cost-Effectiveness Analysis of 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 21(1):43-50.e2.
61. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (14.3.2025).
62. AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/> (14.3.2025).
63. CDA-AMC | Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (14.3.2025).
64. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (14.3.2025).
65. HAS | Haute Autorité de Santé. Dostęp: <https://www.has-sante.fr/> (14.3.2025).
66. ISPOR | International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Dostęp: <https://www.ispor.org/> (14.3.2025).
67. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (14.3.2025).
68. SMC | Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (14.3.2025).
69. Lutetium (177Lu) Vipivotide Tetraxetan (Pluvicto) - CADTH Reimbursement Review. Dostęp: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0297-Pluvicto_combined.pdf.
70. Pluvicto (lutetu (177 Lu) wipiwotydyd-tetraksetan) w skojarzeniu z terapią deprivacji androgenów z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego receptora

- androgenowego i chemioterapią opartą na taksanach. Opracowanie analityczne. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/21_Pluvicto_reoptr.pdf.
71. Lloyd AJ, Kerr C, Penton J, Knerer G. (2015) Health-Related Quality of Life and Health Utilities in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Survey Capturing Experiences from a Diverse Sample of UK Patients. *Value Health* 18(8):1152–1157.
 72. Dearden L, Shalet N, Artenie C, Mills A, Jackson C, Grant L, Gater A. (2019) Fatigue, treatment satisfaction and health-related quality of life among patients receiving novel drugs suppressing androgen signalling for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 28(1):e12949.
 73. Murasawa H, Sugiyama T, Matsuoka Y, Okabe T, Hino A, Tanaka N, Sugimoto M, Oyama M, Fujimoto K, Horie S, Noto S, Shimozuma K. (2019) Health utility and health-related quality of life of Japanese prostate cancer patients according to progression status measured using EQ-5D-5L and FACT-P. *Qual Life Res* 28(9):2383–2391.
 74. Fizazi K, Kramer G, Eymard J-C, Sternberg CN, Bono J de, Castellano D, Tombal B, Wülfing C, Lontos M, Carles J, Iacovelli R, Melichar B, Sverrisdóttir Á, Theodore C, Feyerabend S, i in. (2020) Quality of life in patients with metastatic prostate cancer following treatment with cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide (CARD): an analysis of a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet Oncol* 21(11):1513–1525.
 75. Okumura H, Inoue S, Naidoo S, Holmstrom S, Akaza H. (2021) Cost-effectiveness analysis of enzalutamide for patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 51(8):1319–1329.
 76. Payne H, Robinson A, Rappe B, Hilman S, De Giorgi U, Joniau S, Bordonaro R, Mallick S, Dourthe L-M, Flores MM, Gumà J, Baron B, Duran A, Pranzo A, Serikoff A, i in. (2022) A European, prospective, observational study of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: PREMISE. *Int J Cancer* 150(5):837–846.
 77. PLUVICTO (lutetium [177Lu] vipivotide tetraxetan) Traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique résistant à la castration, exprimant l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA). HAS Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-10/pluvicto_18072023_avis_economique.pdf.
 78. Cost-Effectiveness of [177 Lu]Lu-PSMA-617 in Patients With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ISPOR 2024 Dostęp: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2024/ee337pluvicto-mcrpc-cemeu-isporposter144757-pdf.pdf?sfvrsn=aebfa8da_0.
 79. Lutetium (177 Lu) vipivotide tetraxetan solution for injection or infusion (Pluvicto®). SMC 2023 Dostęp: <https://scottishmedicines.org.uk/media/7871/lutetium-177-lu-vipivotide-tetraxetan-pluvicto-final-updated-310823-for-website.pdf>.

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Charakterystyki początkowe.....	22
Tabela 2.	Przewidywane średnie rPFS i różnica w przewidywanym średnim rPFS	27
Tabela 3.	rPFS – scenariusze analizy uwzględnione w obliczeniach	28
Tabela 4.	Przewidywane średnie OS oraz przewidywana różnica w średnim OS	34
Tabela 5.	OS – scenariusze analizy uwzględnione w obliczeniach	35
Tabela 6.	Przewidywane średni czas do wystąpienia SSE oraz przewidywana różnica w średnim czasie do wystąpienia SSE – analiza podstawowa	41
Tabela 7.	Rozkład SSE – wartości uwzględnione w analizie.....	42
Tabela 8.	Podsumowanie założeń dotyczących efektywności	42
Tabela 9.	Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu	43
Tabela 10.	Wartości użyteczności z badania VISION przy uwzględnieniu norm brytyjskich	44
Tabela 11.	Użyteczności stanów zdrowia (Barqawi 2019)	45
Tabela 12.	Użyteczności stanów zdrowia (NICE TA391)	46
Tabela 13.	Spadki użyteczności związane z występowaniem SSEs	47
Tabela 14.	Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych	47
Tabela 15.	Terapie wchodzące w skład BSC – opinie ekspertów	48
Tabela 16.	Udział terapii z grupy opioidowych leków przeciwbólowych	49
Tabela 17.	Udział terapii z grupy ADT.....	49
Tabela 18.	Udział terapii z grupy G-CSF	50
Tabela 19.	Udział terapii z grupy czynników stymulujących erytropoezę	50
Tabela 20.	Udziały terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia	50
Tabela 21.	Dawkowanie ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC uwzględnione w analizie.....	51
Tabela 22.	Dawkowanie schematów stosowanych w ramach BSC	51
Tabela 23.	Liczba dawek ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 w badaniu VISION – odsetku pacjentów	53
Tabela 24.	Czas trwania leczenia ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 – średnia liczba dawek	53
Tabela 25.	Czas trwania leczenia (w miesiącach) poszczególnymi składowymi BSC – analiza podstawowa	54
Tabela 26.	Czas trwania leczenia (w miesiącach) poszczególnymi składowymi BSC – analiza wrażliwości.....	54
		55
Tabela 28.	Koszty jednostkowe świadczeń uwzględnione w analizie – podanie leków.....	57
Tabela 29.	Podsumowanie założeń dot. kosztów podania	57
Tabela 30.	Koszty terapii izotopowej.....	58
Tabela 31.	Koszty radioterapii.....	58
Tabela 32.	Koszty leków refundowanych w ramach wykazu A	59
Tabela 33.	Koszty leków refundowanych w ramach wykazu C	59
Tabela 34.	Koszty BSC – wartości uwzględnione w analizie podstawowej	60
Tabela 35.	Średni koszt badania PET	61
Tabela 36.	Koszt obrazowania PSMA uwzględniony w analizie.....	61
Tabela 37.	Koszty monitorowania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 uwzględnione w analizie	61
Tabela 38.	Koszt scyntygrafii poterapeutycznej uwzględnione w analizie wrażliwości (scenariusz Costs_scynt)	62
Tabela 39.	Koszty monitorowania BSC uwzględnione w analizie (koszt 4-tygodniowy).....	62
Tabela 40.	Koszty leczenia SSE	63

Tabela 41.	Średnia wartość hospitalizacji dla grup JGP S05, S06, S07.....	63
Tabela 42.	Koszt leczenia astenii i zmęczenia	63
Tabela 43.	Średnia wartość hospitalizacji dla grup JGP H56C, H56D	64
Tabela 44.	Koszt leczenia nadciśnienia	64
Tabela 45.	Koszt leczenia hipokaliemii.....	64
Tabela 46.	Koszt leczenia infekcji układu moczowego.....	65
Tabela 47.	Koszt leczenia hematurii.....	65
Tabela 48.	Koszt leczenia ostrej niewydolności nerek	65
Tabela 49.	Koszty leczenia AE - podsumowanie	65
Tabela 50.	Koszty BSC w kolejnej linii leczenia – wartości uwzględnione w analizie.....	66
Tabela 51.	Oszacowanie kosztu monitorowania po progresji.....	66
Tabela 52.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	67
		68
		69
		70
		72
Tabela 57.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	74
		76
Tabela 59.	Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy Mehrens 2023.....	79
Tabela 60.	Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy HAS 2023	80
Tabela 61.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	92
Tabela 62.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	95
Tabela 63.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)	95
Tabela 64.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC, CRD).....	96
Tabela 65.	Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia zastosowana w bazie PubMed.....	99
Tabela 66.	Zestawienie publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia odnalezione w ramach przeglądu systematycznego AE Cabazitaxel EVER Pharma	100
Tabela 67.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	102

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Krzywe Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe parametryczne dla rPFS – ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC oraz BSC	24
Wykres 2.	Krzywe Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe Royston-Palmar dla rPFS – ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC oraz BSC	25
Wykres 3.	Wartości kryteriów informacyjnych dla modeli dopasowanych do rPFS – ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC oraz BSC	26
Wykres 4.	Krzywe Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe rPFS - ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC, BSC	28
Wykres 5.	Krzywe Kaplana-Meiera dla OS – ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC oraz BSC	29
Wykres 6.	Krzywe Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe parametryczne dla OS – ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC oraz BSC	30
Wykres 7.	Krzywe Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe Royston-Palmar dla OS – ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC oraz BSC	31
Wykres 8.	Wartości kryteriów informacyjnych dla modeli dopasowanych do OS – ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC oraz BSC	32
Wykres 9.	Krzywe Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe zespołowe dla OS – ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC oraz BSC	33
Wykres 10.	Krzywe Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe OS - ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC, BSC – analiza podstawowa.....	35

Wykres 11. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia SSE – ^{177}Lu -PSMA-617 + BSC oraz BSC.....	37
Wykres 12. Krzywe Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe parametryczne dla czasu do wystąpienia SSE – ^{177}Lu -PSMA-617 + BSC oraz BSC.....	38
Wykres 13. Krzywe Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe Royston-Palmar dla czasu do wystąpienia SSE – ^{177}Lu -PSMA-617 + BSC oraz BSC.....	39
Wykres 14. Wartości kryteriów informacyjnych dla modeli dopasowanych do czasu do wystąpienia SSE – ^{177}Lu -PSMA-617 + BSC oraz BSC.....	40
Wykres 15. Krzywe Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe zespołowe dla czasu do wystąpienia SSE – ^{177}Lu -PSMA-617 + BSC oraz BSC.....	41
Wykres 16. Występowanie SSE – scenariusze analizy wrażliwości.....	41
	70
	71
	72
	73

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu PSM	15
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych.....	97
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	99

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 61.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 3.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 4
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Nie dotyczy
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Rozdz. 4
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	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 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 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
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.9
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 5
2. uzasadnienie zakresów zmienności	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5, 4, 5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 10
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz danych medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- PubMed (w tym MEDLINE) [61],
- AOTMiT [62],
- CAdaty DTH CDA-AMC (dawniej CADTH) (*Canada's Drug Agency*) [63],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) [64],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [65],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [66],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [67],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [68].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 62). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 62.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Analizy ekonomiczne; • Interwencja: lutetu (177Lu) wipiwotyld-tetraksetan; • Populacja: dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym MM; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY.	• Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia; • Publikacja w trakcie przygotowywania; • Interwencja inna niż lutetu (177Lu) wipiwotyld-tetraksetan.

Tabela 63.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	2 046 985

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#2	Pluvicto OR "lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan" OR "(177)Lu-PSMA-617"OR "[177Lu]Lu-PSMA-617" "Lu-PSMA-617" OR "(177)Lu-vipivotide tetraxetan" OR "Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan"	368
#3	lutetium AND vipivotide AND tetraxetan	31
#4	#2 OR #3	378
#5	#1 AND #4	7
Data przeszukania: 14 marca 2025 r.		

Tabela 64.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMIT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC, CRD)

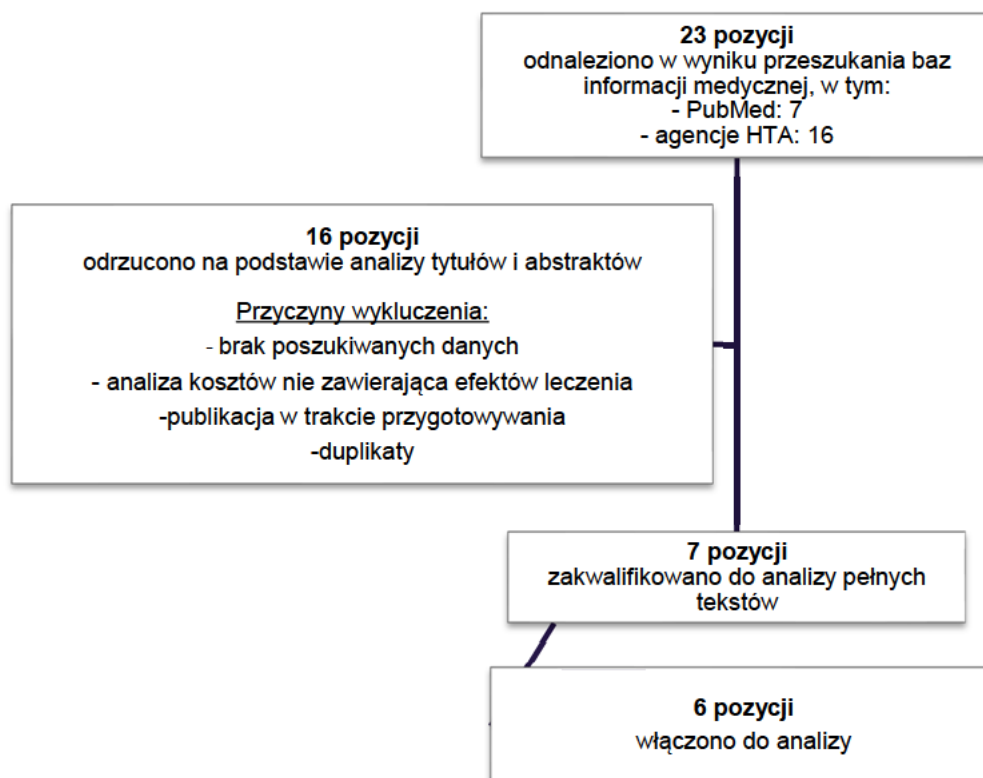
Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
AOTMIT	Szukaj: <i>Pluvicto; lutet wipiwotydu-tetraksetanu; 177Lu-PSMA-617; Lu-PSMA-617</i>	1	1
CADTH	Search: <i>Pluvicto; lutetium vipivotide tetraxetan; 177Lu-PSMA-617; Lu-PSMA-617</i> Result type: <i>Reports</i>	1	1
CRD	Search Any field: <i>Pluvicto; lutetium vipivotide tetraxetan; 177Lu-PSMA-617; Lu-PSMA-617</i>	0	0
HAS	Les médicaments: <i>Pluvicto</i>	8	1
ISPOR	Keyword: <i>Pluvicto OR "lutetium vipivotide tetraxetan" OR "177Lu-PSMA-617" OR "Lu-PSMA-617"</i>	3	1
NICE	Search: <i>Pluvicto; lutetium vipivotide tetraxetan; 177Lu-PSMA-617; Lu-PSMA-617</i> Document type: <i>Guidance</i>	1	1
SMC	Medicines advice: <i>Pluvicto; lutetium vipivotide tetraxetan; 177Lu-PSMA-617; Lu-PSMA-617</i>	2	1
Łącznie		16	6
Data przeszukania: 14 marca 2025 r.			

a) W tym duplikat

b) Publikacja w trakcie przygotowywania

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu oraz przyczyny wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 23 rekordy. Siedem pozycji włączono do analizy pełnych tekstów.

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



Przeprowadzony przegląd analiz ekonomicznych i selekcja wyników doprowadziły do wyszukania publikacji Mehrens 2023 [60]; analizy CADTH dla produktu leczniczego Pluvicto® [69]; analizy AOTMiT przeprowadzonej na potrzeby utworzenia wykazu technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023 [70]; analizy HAS 2023 dla Pluvicto® [78]; ISPOR 2024 [79] – poster konferencyjny oraz ocenę SMC 2023 [80]

W publikacji Mehrens 2023 przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 z terapią standardową, w oparciu o wyniki badania VISION. Przedstawione wyniki wskazują, że terapia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 pozwala na uzyskanie 0,42 QALY względem komparatora. Wartość współczynnika kosztów-efektywności w warunkach amerykańskich określono na 200 708 USD/QALY, która przekraczała rozpatrywane w analizie progi opłacalności. Najwyższy z rozpatrywanych progów opłacalności tj. 200 tys. USD nie został przekroczony w 37,14% symulacji Monte Carlo.

Analiza CADTH przedstawia wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 z terapią standardową lub kabazytakselem, w oparciu o wyniki badania VISION. Wartość współczynnika kosztów-efektywności warunkach amerykańskich określono na 451 407 CAD/QALY. W analizie nie przedstawiono wyniki QALY – dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wartość QALY wyniosła 1,051; a dla BSC wyniosła 0,771 QALY. Różnica inkrementalna to 0,279 QALY – nie podano informacji o dyskontowaniu.

W analizie AOTMiT przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 z BSC. Oszacowana wartość inkrementalna LY wyniosła 0,38.

W analizie HAS 2023 przedstawiono QALY - dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617+BSC wartość wyniosła 1,272 QALY; dla BSC wyniosła 0,881 QALY (przy dyskontowaniu 2,5% w horyzoncie 5 letnim).

W posterze konferencyjnym IPSOR 2024 przedstawiono QALY - dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wartość wyniosła 1,15 QALY; dla BSC wyniosła 0,71 QALY, a wartość inkrementalna wyniosła 0,43 QALY.

W ostatniej odnalezionej analizie SMC 2023 podano tylko wartość ICUR.

A.1.2. Użyteczności

W ramach prac mających na celu odnalezienie wartości użyteczności dla stanów zdrowia przeanalizowano zawartość przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby ocenionej przez AOTMiT analizy ekonomicznej dla produktu Cabazitaxel EVER Pharma w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel [9].

Przegląd został przeprowadzony 31 maja 2022 roku w bazie Medline (poprzez PubMed), jest zatem aktualny (do 5 lat od momentu publikacji). Przegląd nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania). Zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu: „brak progresji choroby” oraz „progresja choroby”, które są zgodne ze stanami w niniejszym modelu. Poszukiwano badań pierwotnych lub wtórnych, w których dokonano oceny jakości życia chorych.

Poniżej przedstawiono zastosowane w opisanym przeglądzie kryteria włączenia i wykluczenia badań, strategię wyszukiwania oraz diagram PRISMA.

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczeni wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel;
- 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:

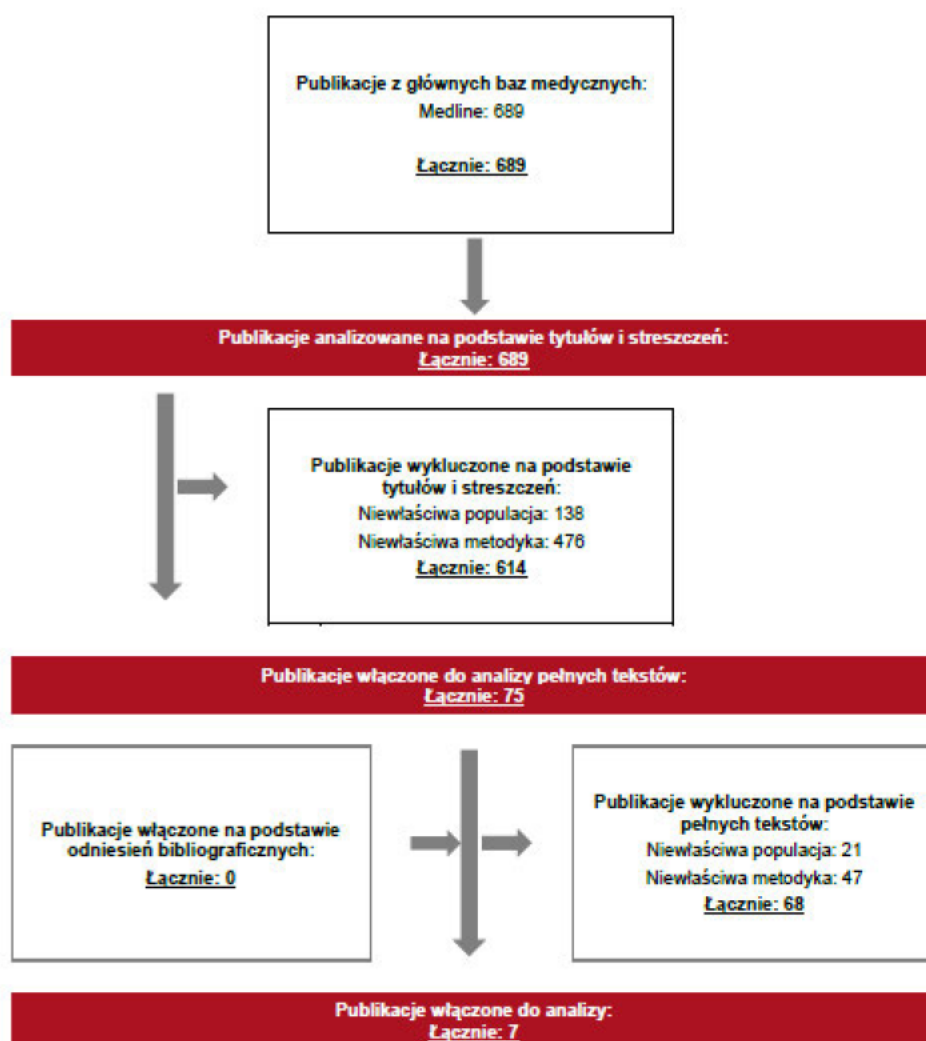
- Populacja: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

Tabela 65.
Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia zastosowana w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	61 699
#2	(prostate* OR prostatic*)	259 733
#3	(cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR hospitali*)	5 237 195
#4	#1 AND #2 AND #3	689
Data przeszukania: 31 maja 2022 r.		

Na podstawie dokumentu źródłowego [9]

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Źródło: Analiza ekonomiczna Cabazitaxel Ever Pharma [9]

W wyniku przeprowadzonego w ramach AE Cabazitaxel EVER Pharma przeglądu systematycznego 7 publikacji spełniło kryteria włączenia. Poniżej przedstawiono zidentyfikowane publikacje wraz z użytecznościami i ich charakterystyką.

Tabela 66.

Zestawienie publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia odnalezione w ramach przeglądu systematycznego AE Cabazitaxel EVER Pharma

Publikacja	Metoda pomiaru użyteczności	Populacja	Stan zdrowia wyróżniony w modelu	Wartość użyteczności	SD/SE/zakres
Lloyd 2015 [71]	EQ-5D	Pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami	Bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu przed CTH (N=50)	0,830	SE = 0,126
			Z objawami przed CTH (N=50)	0,625	SE = 0,173
			Aktualnie otrzymujący CTH (N=17)	0,692	SE = 0,219
			Po CTH (N=46)	0,700	SE = 0,183
Barqawi 2019 [10]	EQ-5D	Pacjenci z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami trzewnymi oporni na terapię docetakselem	Brak progresji choroby	0,617	(0,550-0,680)
			Progresja choroby	0,370	(0,330-0,410)
Dearden 2018 [72]	EQ-5D-5L	Pacjenci z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego	ABI + PRED	Leczeni + nieleczeni CTH (N= 78)	SD = 0,200
				Nieleczeni CTH (N = 49)	-
				Leczeni CTH (N = 29)	-
			ENZ	Leczeni + nieleczeni CTH (N = 74)	SD = 0,230
				Nieleczeni CTH (N = 38)	-
				Leczeni CTH (N=36)	-
Murasawa 2019 [73]	EQ-5D-5L	Pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami odległymi	Początek leczenia N=38	0,840	SD = 0,170
Fizazi 2020 [74]	EQ-5D-5L	Pacjenci z mCRPC po przynajmniej 3 cyklach terapii docetakselem (badanie CARD)	KAB Początek leczenia (N=112)	0,700	SD = 0,260
			ENZ/ABI Początek leczenia (N=115)	0,700	SD = 0,220
Okumura 2021 [75]	EQ-5D	Pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami wcześniej nieleczeni chemioterapią	Choroba stabilna (I linia leczenia)	0,844	-
			Progresja choroby (II linia leczenia)	0,640	0,310
			Progresja choroby (III linia leczenia)	0,660	0,300
			Opieka paliatywna	0,500	-

Publikacja	Metoda pomiaru użyteczności	Populacja	Stan zdrowia wyróżniony w modelu	Wartość użyteczności	SD/SE/zakres
Payne 2021 [76]	EQ-5D-5L	Pacjenci z mCRPC (badanie PREMISE)	Leczeni CTH i nieleczeni ABI	Początek leczenia (N=398)	0,680 SD = 0,240
				Po 3 miesiącach leczenia (N=355)	0,680 SD = 0,240
				Po 6 miesiącach leczenia (N=231)	0,740 SD = 0,200
				Po 9 miesiącach leczenia (N=166)	0,730 SD = 0,230
			Nieleczeni CTH i leczeni ABI	Początek leczenia (N=42)	0,670 SD = 0,270
				Po 3 miesiącach leczenia (N=31)	0,680 SD = 0,230
				Po 6 miesiącach leczenia (N=21)	0,730 SD = 0,190
				Po 9 miesiącach leczenia (N=13)	0,830 SD = 0,130
			Leczeni CTH i leczeni ABI	Początek leczenia (N=94)	0,630 SD = 0,240
				Po 3 miesiącach leczenia (N=67)	0,630 SD = 0,240
				Po 6 miesiącach leczenia (N=36)	0,690 SD = 0,270
				Po 9 miesiącach leczenia (N=21)	0,650 SD = 0,320

SD – odchylenie standardowe; SE – błąd standardowy

CTH – chemioterapia; ABI + PRED – octan abirateronu + prednizon; ENZ – enzalutamid; KAB – kabazytaksel

A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 67.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja, rok	Państwo	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Stopa dyskontowa	Wyniki
Mehrens 2023 [60]	USA	mCRPC	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617; BSC	PSM, CUA	Dożywotni (5 lat), 1 miesiąc	3% koszty, 3% efekty zdrowotne	Δ QALY = 0,42 ICUR = \$ 200 708 / QALY
CADTH 2023 [69]	Kanada	mCRPC	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617; BSC; (KAB)	PSM, CUA	Dożywotni, 10 lat	bd	QALY ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 = 1,050; QALY BSC = 0,771; Δ QALY = 0,279 ICUR= 451 407 CAD/QALY
AOTMiT 2023 [70]	Polska	mCRPC	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	PSM, CEA	Dożywotni	Nie uwzględniono dyskontowania efektów zdrowotnych	Inkrementalny efekt zdrowotny w postaci LYG (rozkład Weibulla): -wariant oczekiwany: 0,36 -wariant optymistyczny: 0,56 -wariant pesymistyczny: 0,16 Inkrementalny efekt zdrowotny w postaci LYG (rozkład Gamma): -wariant oczekiwany: 0,38 -wariant optymistyczny: 0,58 -wariant pesymistyczny: 0,16 ICER bd
HAS 2023 [77]	Francja	mCRPC	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617+BSC; BSC; (KAB)	PSM, CUA	Dożywotni (5 lat)	2,5%	QALY ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617+BSC = 1,272; QALY BSC = 0,881; LY ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617+BSC = 1,523; LY BSC = 1,104;
ISPOR 2024 [78]	UK	mCRPC	¹⁷⁷ Lu-PSMA-; BSC; (KAB)	PSM, CUA	Dożywotni, 10 lat	bd	QALY ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 = 1,15; QALY BSC = 0,71; Δ QALY = 0,43 ICUR= 185 572 GBP/QALY
SMC 2023 [79]	Szkocja	mCRPC	¹⁷⁷ Lu-PSMA-; BSC; (KAB)	PSM, CUA	Dożywotni, 10 lat	bd	ICUR= 108 377 GBP/QALY

