

Olaparyb (Lynparza[®]) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2021

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez AstraZeneca.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	7
1.1 Cel analizy.....	7
1.2 Komparatory	7
1.3 Populacja	9
1.4 Typ analizy ekonomicznej	9
1.5 Perspektywa	10
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	10
1.7 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka	11
1.8 Ustalenie ceny progowej	12
2 Metodyka analizy	13
2.1 Ogólna charakterystyka	13
2.2 Opis modelu	13
2.3 Parametry wejściowe modelu	15
2.3.1 Parametry kliniczne	15
2.3.2 Koszty	29
2.3.3 Użyteczności.....	48
2.3.4 Wprowadzanie parametrów wejściowych	51
2.4 Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej	52
2.5 Zakres analizy wrażliwości	53
2.5.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	53
2.5.2 Jednokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości	55
2.5.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości	56
2.6 Walidacja modelu	56
3 Wyniki	58
3.1 Analiza z RSS	58
3.1.1 Analiza podstawowa	58
3.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	59
3.1.3 Jednokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości	64
3.1.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości	67
3.2 Analiza bez RSS	69
3.2.1 Analiza podstawowa	69
3.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	69
3.2.3 Jednokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości	74
3.2.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości	77

4	Dyskusja.....	80
5	Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej.....	81
6	Ograniczenia	83
7	Wnioski końcowe	84
8	Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych	85
8.1	Metodyka przeglądu.....	85
8.2	Wyniki przeglądu	86
9	Aneks 2. Przegląd wartości użyteczności.....	88
9.1	Metodyka przeglądu.....	88
9.2	Wyniki przeglądu	89
10	Aneks 3. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych.....	93
11	Aneks 4. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu PROfound	94
12	Aneks 5. Dane wejściowe DSA	97
13	Aneks 6. Dane wejściowe PSA	99
14	Aneks 7. Scenariuszowa analiza wrażliwości	101
	Spis rysunków.....	103
	Spis tabel	105
	Bibliografia	108

Wykaz skrótów i akronimów

AIC	kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BICR	zaślepiiony, niezależny przegląd centralny (ang. <i>blinded independent central review</i>)
BSC	Najlepsze leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i>)
CEA	analiza kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DSA	jednokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRRm	mutacje genów naprawy rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination repair mutation</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
INV	badacz (ang. <i>investigator</i>)
KM	krzywe Kaplana-Meiera (ang. <i>Kaplan-Meier curves</i>)
LYG	uzyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
mCRPC	oporny na kastrację rak prostaty z przerzutami (ang. <i>metastatic castration resistant prostate cancer</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHA	leki hormonalne nowej generacji (ang. <i>new hormonal agents</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
rPFS	przeżycie wolne od progresji radiologicznej (ang. <i>radiographic progression-free survival</i>)
RPSFTM	<i>Rank Preserving Structural Failure Time Model</i>
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SRE	zdarzenia kostne (ang. <i>skeletal-related events</i>)
TTD	czas do zakończenia leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu

Streszczenie

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Lynparza® (substancja czynna olaparyb) finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z rozsiałym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnymi mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2 odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których to pacjentów doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Zgodnie z ustawą refundacyjną leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie dla świadczeniobiorcy.

Rozważano wprowadzenie finansowania leku Lynparza® w następujących prezentacjach:

- Lynparza®, tabl. powł., 100 mg, 56 tabl., kod EAN 05000456031325,
- Lynparza®, tabl. powł., 150 mg, 56 tabl., kod EAN 05000456031318.

Zgodnie z dokumentem Analizy Problemu Decyzyjnego i przedstawionymi tam argumentami jako komparator przyjęto najlepsze leczenie objawowe (ang. *best supportive care*, BSC). Założono przy tym, że skuteczność BSC nie przekracza skuteczności ponownej terapii lekami hormonalnymi nowej generacji (ang. *new hormonal agents*, NHA). Dlatego przy porównaniu olaparybu z BSC za zasadne uznano wykorzystanie w raporcie HTA danych dotyczących porównania olaparybu z NHA – octanem abirateronu oraz enzalutamidem - stosowanym po innym NHA.

Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego globalnego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego i zbudowanego na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Model, zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel 2016, dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych. W związku z faktem, że w analizie klinicznej dołączonej do wniosku wykazano, że olaparyb wykazuje przewagę nad NHA w zakresie punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną, przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), w której miarą efektu były lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*). Dodatkowo wykonano analizę kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*), w której miarą efektu były lata życia (LY, ang. *life-years*).

Z uwagi na charakter choroby w analizie przyjęto horyzont dożywności, tj. zliczano koszty i efekty do modelowanego zgonu pacjenta (z technicznych powodów ograniczono zliczanie do 10 lat, co nie zmienia co do zasady interpretacji samego horyzontu).

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami, wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy te są tożsame.



Wyniki





Podsumowanie i wnioski



Należy mieć na uwadze, że grupa chorych z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnymi mutacjami w genach BRCA po niepowodzeniu leczenia NHA posiada ograniczone opcje leczenia i nie ma możliwości skorzystania z refundowanego leczenia celowanego. Nie są dostępne żadne dowody na istotną skuteczność chemioterapii taksanami u chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacjami w genach BRCA1/2. Co więcej - wyniki obserwacyjnego prospektywnego badania PROREPAIR-B wskazują, że chorzy z germinalnymi mutacjami BRCA2 odnoszą gorsze efekty kliniczne, jeżeli najpierw są leczeni taksanami, a następnie otrzymują terapię NHA (np. mają krótszy czas do drugiej progresji choroby - 8,6 miesiąca vs 18,9 miesięcy). Może to wskazywać, iż skuteczność taksanów w populacji z mutacjami BRCA jest mniejsza niż w populacji bez tych mutacji. [Castro 2019] Pomimo coraz większej ilości dostępnych informacji istnieją ograniczone wytyczne dotyczące optymalnej kolejności stosowania chemioterapii i NHA. Olaparyb jest pierwszym inhibitorem PARP, który został zarejestrowany w leczeniu przerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Jest to również pierwsza i jak na razie jedyna zarejestrowana w Unii Europejskiej terapia celowana, przynosząca korzyść w zakresie wydłużenia OS i rPFS przeznaczona do stosowania w wyselekcjonowanej molekularnie (ok. 10%) grupie chorych z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których występują mutacje genów BRCA1 i BRCA2.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Lynparza® (substancja czynna olaparyb) finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z rozsiałym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC, ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*) z obecnymi mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2 odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji. Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o refundację leku w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

Rozważano wprowadzenie finansowania leku Lynparza® w dwóch prezentacjach:

- Lynparza®, tabl. powł., 100 mg, 56 tabl., kod EAN 05000456031325,
- Lynparza®, tabl. powł., 150 mg, 56 tabl., kod EAN 05000456031318.

1.2 Komparatory

Wybór komparatora oparto na argumentach przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Lynparza 2021]. W konsekwencji za właściwy komparator uznano najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC). Zakładając, że skuteczność BSC nie przekracza skuteczności ponownej terapii lekami hormonalnymi nowej generacji (icNHA, ang. *investigator's choice of new hormonal agent*) – octanem abirateronu lub enzalutamidem zgodnie z wyborem lekarza, oceny dokonano wykorzystując porównanie olaparybu do tych leków na podstawie randomizowanego badania klinicznego (omówionego w dokumencie analizy klinicznej).

W badaniu rejestracyjnym dla olaparybu (badanie ProFound) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u chorych z mutacjami w genach naprawy rekombinacji homologicznej grupę kontrolną dla olaparybu stanowiła ponowna terapia NHA. Postępowanie takie było zalecane w wytycznych obowiązujących w momencie rozpoczęcia rekrutacji do badania ProFound (np. NCCN z 2016 r.) i jest nadal zalecane w niektórych wytycznych (np. NCCN z 2021 r.). Ponieważ ponowna terapia NHA po uprzedniej terapii NHA nie jest w Polsce refundowana przyjęto, że skuteczność ponownej terapii NHA nie przekracza skuteczności najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). Jest to podejście zasadne, biorąc pod uwagę, że:

- niektóre wytyczne kliniczne (np. NCCN 2021) zalecają w przypadku progresji na terapii NHA jej powtórzenie (które nie jest w Polsce refundowane);
- odsetek obiektywnych odpowiedzi w badaniu rejestracyjnym dla olaparybu w przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacjami w genach BRCA1/2 (ProFound) wyniósł w grupie kontrolnej, która otrzymywała leczenie NHA po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia NHA 0%, co z dużym prawdopodobieństwem odpowiada sytuacji, kiedy pacjent nie otrzymuje celowanego leczenia przeciwnowotworowego, a jedynie najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

W związku z tym w celu porównania olaparybu z BSC za zasadne uznano wykorzystanie w raporcie HTA danych dotyczących porównania olaparybu z NHA (octanem abirateronu oraz enzalutamidem) z badania PROfound. Należy podkreślić, iż jest to założenie konserwatywne.

Zakres terapii stosowanej w ramach najlepszej dostępnej opieki (BSC) z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia opracowano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych*. Według ekspertów w skład terapii BSC najczęściej wchodzi hormonoterapia, sterydoterapia, radioterapia paliatywna, antybiotykoterapia, leczenie bifosfonianami oraz leczenie przeciwbólowe. W tabeli poniżej zaprezentowano kategorie leków z wyszczególnieniem preparatów wskazanych przez ankietowanych wraz z szacowanym odsetkiem pacjentów stosujących poszczególne preparaty i średni czas stosowania. W modelu uwzględniono wszystkie wymienione poniżej leki wchodzące w skład terapii BSC refundowane w Polsce.

Tab. 1. Schemat terapii BSC.

Kategoria	Preparat, substancja czynna	Odsetek pacjentów stosujących leczenie		Średni czas stosowania	
		Ankieta I	Ankieta II	Ankieta I	Ankieta II
Bisfosfoniany	Kwas zoledronowy	■	■	■	■
	Denosumab		■	■	■
Sterydoterapia	Encorton	■	■	■	■
	Pabidexamethason		■		
Radioterapia paliatywna	n.d.	■	■	■	■
Antybiotykoterapia	Cyprofloksacyna	■	■	■	■
	Augmentin				
Leki przeciwbólowe	NLPZ	■	■	■	■
	Paracetamol				■
	Oxycontin		■		
	Targin				
	Transtec		■		
	Durogesic				
Hormonoterapia	Diphereline	■	■	■	■
	Eligard				
	Reseligo				
Inne	Bikalutamid	■	■	■	■

Kategoria	Preparat, substancja czynna	Odsetek pacjentów stosujących leczenie		Średni czas stosowania	
		Ankieta I	Ankieta II	Ankieta I	Ankieta II
	Kabazytaksel RDTL	■	■	■	■

1.3 Populacja

Populacja uwzględniona w niniejszej analizie jest zgodna ze schematem PICOS opracowanym na podstawie APD oraz z populacją wnioskowaną w programie lekowym, tj. obejmuje pacjentów z rozsianym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnymi mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2 odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji.

W badaniu PROfound pacjenci zostali przypisani do jednej z dwóch kohort, w zależności od występujących u nich mutacji genów. Pacjenci z co najmniej jedną zmianą w genach BRCA1, BRCA2 lub ATM zostali przypisani do kohorty A, niezależnie od współwystępujących zmian w którymkolwiek z określonych wcześniej pozostałych genów. Pacjenci, u których mutacje wystąpiły w którymkolwiek z pozostałych 12 genów zostali przypisani do kohorty B. Z kolei populacja uwzględniona we wniosku, zgodna z populacją dla której lek został zarejestrowany przez EMA, to pacjenci z mutacjami BRCA 1/2, czyli populacja węższa od kohorty A o grupę pacjentów z mutacjami ATM. Z tego względu w niniejszej analizie modelowanie opiera się na wynikach z podgrupy BRCAm badania PROfound.

1.4 Typ analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu wykonanego w programie MS Excel na zlecenie wnioskodawcy i dostosowanego do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych, dokładny opis przedstawiono w dalszych rozdziałach.

W randomizowanym badaniu klinicznym [PROfound] wykazano statystycznie istotną przewagę olaparybu nad obecnie finansowanymi lekami (octanem abirateronu i enzalutamidem) w kohorcie A (pacjenci z mutacjami BRCA1, BRCA2 oraz ATM), w zakresie przeżycia wolnego od progresji w oparciu o obrazowanie: HR=0,34 95% CI=(0,25; 0,47); p<0,0001; przeżycia całkowitego: HR=0,69 95% CI=[0,50-0,97]; p=0,0175 oraz przeżycia bez progresji bólu: HR=0,44; 95% CI=(0,22; 0,91); p=0,0192.

Jeszcze bardziej korzystne wyniki uzyskano w populacji BRCAm (pacjenci z mutacjami genów BRCA1 lub BRCA2), istotność kliniczną wykazano w zakresie przeżycia wolnego od progresji w oparciu o obrazowanie: HR=0,22, 95% CI=(0,15; 0,32); przeżycia całkowitego: HR=0,63 95% CI=(0,42; 0,95) oraz przeżycia bez progresji bólu: HR=0,32 (95%CI: 0,12; 0,81). Wykazano zatem istotną statystycznie i klinicznie przewagę olaparybu nad lekami refundowanymi obecnie w leczeniu mCRPC. Można wnioskować, że przewaga została wykazana również względem BSC, ponieważ założenie, że skuteczność BSC nie przekracza skuteczności ponownego leczenia NHA jest konserwatywne.

W Polsce stosowanie leczenia NHA po NHA nie jest refundowane zgodnie z zapisami programu lekowego nr B.56. Wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu jest kryterium uniemożliwiającym włączenie do programu. Warto jednak zwrócić uwagę, że niektóre światowe wytyczne dopuszczają taką sekwencję leczenia – m.in. najnowsze wytyczne National Comprehensive Cancer Network [NCCN 2021] i American Society of Clinical Oncology [ASCO 2019]. Ponadto wytyczne NCCN i ESMO dla pacjentów z mutacjami BRCA1/2 rekomendują przede wszystkim olaparyb i wskazują na największą skuteczność takiej terapii w danej populacji. Dodatkowo w opracowaniu w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych uznano, że nie ma technologii alternatywnej dla olaparybu. [AOTMiT]

Można zatem uznać, że nie zachodzą przesłanki art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011].

W oparciu o wyniki badania PROfound przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności (CUA, ang. cost-utility analysis), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR, ang. incremental cost-utility ratio).

Dodatkowo wykonano analizę kosztów-efektywności (CEA, ang. cost-effectiveness analysis), w której miarą efektu były uzyskane lata życia (LYG, ang. life-years gained).

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2021] oraz wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy te są niemal tożsame, ze względu na względnie bardzo niskie koszty ponoszone przez świadczeniobiorcę. Z tego względu perspektywa wspólna została wyodrębniona wyłącznie w analizie wrażliwości.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto 10-letni horyzont czasowy, który należy interpretować jako horyzont dożywności. Założono, że jest to okres wystarczający do uchwycenia pozostałego czasu życia pacjentów z mCRPC oraz uchwycenia efektu leczenia i korzyści stosowania olaparybu po niepowodzeniu leczeniem lekami hormonalnymi nowej generacji (dane dotyczące przeżycia, obserwowane w badaniu PROfound [PROfound], wskazują, że mediana przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) wynosi 20,1 miesiąca w grupie olaparybu i 14,4 miesiąca w grupie leków hormonalnych nowej generacji w grupie pacjentów z mutacjami BRCA1 i BRCA2).

Zastosowany horyzont czasowy jest dodatkowo zgodny z wcześniejszymi zgłoszeniami do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) octanu abirateronu i enzalutamidu w leczeniu mCRPC.

Substancja	Wskazanie	Horyzont czasowy	Źródło
Abirateron	Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel	10 lat	https://bi-pold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=481
Abirateron	leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii	20 lat	https://bi-pold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4125-108-2015-zlc
Enzalutamid	leczenie dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem	10 lat	https://bi-pold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4838-008-2017-zlc
Enzalutamid	leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana	10 lat	https://bi-pold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5587-116-2018-zlc

Ponadto niniejsze podejście jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

Ponieważ horyzont czasowy jest dłuższy niż rok, w analizie przeprowadzono dyskontowanie. Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych [AOTMiT 2016].

Poniżej przedstawiono wzór wykorzystany w celu uwzględnienia zjawiska dyskontowania. Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, $T = 0$) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r (np. $r = 5\%$) przyjęto:

$$PV = c_T \times (1 + r)^{-T}.$$

1.7 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka

Lek Lynparza® objęty wnioskowaniem jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” i stanowi odrębną grupę limitową „1149.0, Olaparyb”. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

1.8 Ustalenie ceny progowej

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, wyznaczono tzw. cenę progową, będącą ceną zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu (166 758 PLN/QALY) [Ustawa refundacyjna 2011, GUS 2020].

Cenę progową wyznaczono dla scenariusza podstawowego i scenariuszy w ramach analizy wrażliwości, uwzględniając występowanie lub brak RSS. Cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR nie przekracza progu opłacalności.

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model został stworzony przez firmę Evidera na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Model, zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel 2016, dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych.

Model obejmuje leczenie olaparybem lub BSC.

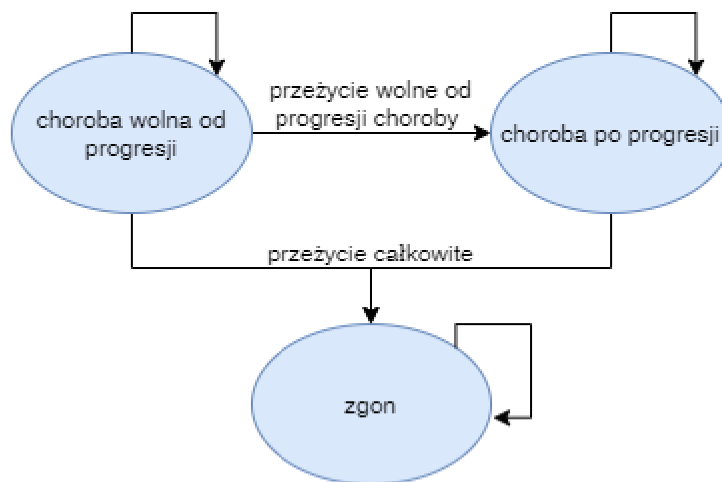
2.2 Opis modelu

Zastosowano model typu AUC/PSM (AUC = *area under curve*, PSM = *partitioned survival model*), tj. model szacujący uzyskiwane efekty bezpośrednio na podstawie struktury czasu życia w danym stanie określonej krzywą przeżycia. Estymacji funkcji przeżycia dokonano metodą Kaplana-Meiera (KM). Model podstawowy nie wykorzystuje funkcji przedziałowej (podejścia piecewise). W analizie uwzględniono trzy stany zdrowia:

- Stan wolny od progresji (PF, ang. *progression free*): stan ten obejmuje pacjentów żyjących bez progresji choroby. Na koniec każdego cyklu pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do jednego z dwóch pozostałych stanów zdrowia (choroba po progresji lub zgon);
- stan po progresji (PD, ang. *progressed disease*): stan ten obejmuje pacjentów żyjących z postępującą postacią choroby, którzy mogą pozostać w tym stanie lub umrzeć;
- zgon: stan obejmujący pacjentów, którzy przechodzą z pozostałych dwóch stanów zdrowia po zgonie z dowolnej przyczyny. Pacjenci pozostają w tym stanie do końca horyzontu czasowego.

Odsetek pacjentów w powyższych trzech stanach można oszacować na podstawie dwóch krzywych przeżycia: przeżycia wolnego od progresji radiologicznej choroby (rPFS, ang. *radiographic progression free survival*) oraz przeżycia całkowitego. Zgodnie ze sposobem funkcjonowania modeli AUC/PSM możliwe przejścia między stanami nie mają znaczenia – istotne jest prawdopodobieństwo przebywania w danym stanie w określonym momencie – natomiast z klinicznego punktu widzenia model reprezentuje stany zdrowia i przejścia między nimi zgodnie z diagramem poniżej (por. Rys. 1).

Rys. 1. Schemat modelu.



Pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie zdrowia PF dla każdej z rozważanych terapii. Krzywe przeżycia (rPFS i OS) są oszacowane odrębnie dla ramienia olaparybu i dla ramienia komparatora i zastosowane w celu przypisania pacjentów znajdujących się w poszczególnych stanach zdrowia (PF, PD i zgon) w czasie. Krzywa rPFS wskazuje, jaki odsetek pacjentów pozostaje w stanie PF, natomiast krzywa OS określa odsetek pacjentów pozostających przy życiu. Udział pacjentów żyjących w stanie PD oszacowano jako różnicę między krzywą OS i krzywą rPFS. Do każdego stanu zdrowia przypisane są zarówno koszty (por. 2.3.2), jak i wartości użyteczności (por. 2.3.2).

Definicję progresji choroby lub zgonu przyjęto zgodnie z protokołem badania PROfound, w którym rPFS był pierwszorzędnym punktem końcowym, definiowana jako progresja choroby w tkankach miękkich, progresja zmian kostnych lub zgon (z dowolnej przyczyny przy braku progresji choroby). Do modelowania krzywej przeżycia bez progresji choroby lub zgonu dostępne są krzywe rPFS oszacowane dla wystąpienia progresji wg oceny zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego oraz wg oceny badaczy.

Model wykorzystuje miesięczne cykle, tj. przebieg krzywych jest analizowany z dokładnością miesięczną. Długość cyklu wydaje się adekwatna, ponieważ jest wystarczająca aby dokładnie uchwycić różnice w kosztach i efektach zdrowotnych między kolejnymi cyklami, a dodatkowo odpowiada częstotliwości raportowania danych w randomizowanym badaniu klinicznym PROfound. Aby zapobiec potencjalnemu błędowi związanemu z niedoszacowaniem lub przeszacowaniem kosztów i lat życia skorygowanych o jakość (QALY, ang. *quality adjusted life years*), zastosowano korektę połowy cyklu. Natomiast aby odzwierciedlić rzeczywiste mechanizmy generowania kosztów, korekty połowy cyklu nie zastosowano do składników kosztów poniesionych na początku cyklu, tj. bezpośrednich kosztów zakupu i administracji leku. Wynika to z faktu, że lek podawany jest na początku każdego cyklu, a zatem wspomniane koszty są ponoszone w całości na początku każdego cyklu, niezależnie od późniejszych losów pacjenta.

2.3 Parametry wejściowe modelu

2.3.1 Parametry kliniczne

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące zdarzenia kliniczne: progresja choroby, zgon, zakończenie leczenia oraz zdarzenia niepożądane. Opisywany model CUA dla BRCAm wykorzystuje dane z badania klinicznego PROfound [PROfound] zarówno dla grupy olaparybu, jak i dla BSC (dane DCO1 z datą odcięcia 4 czerwca 2019 r. dla punktów końcowych rPFS, PFS2, ORR i TTPP oraz dane DCO2 z datą odcięcia 20 marca 2020 r. dla OS). Dojrzałość danych dla rPFS wynosiła 71% (174 zdarzenia), natomiast dla OS 60% (148 zdarzeń). Z uwagi na względnie krótki horyzont czasowy badania PROfound zdecydowano się na ekstrapolację krzywych parametrycznych (rPFS, OS i TTD) w celu oszacowania długoterminowych wyników wykraczających poza czas trwania badania klinicznego do 10 lat. Przy ekstrapolacji wykorzystano podejście opisane w rozdziale 2.3.1.1. W celu oceny krzywych przeżycia całkowitego, w modelu wykorzystano także dane z obserwacyjnego badania TOPARP-B.

Szczegóły dotyczące danych klinicznych i podejścia po wyborze parametrów wariantu podstawowego opisano w poniższych rozdziałach.

2.3.1.1 Przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite

W niniejszym podrozdziale opisano proces ekstrapolacji krzywych rPFS i OS dla olaparybu i BSC w oparciu o dane z badania PROfound. Poniższy opis dotyczy pacjentów z mutacjami w genach BRCA1 oraz BRCA2, którzy stanowią populację podstawową opisywanego modelu. W związku z opisanym w rozdziale 1.3 podziałem pacjentów w badaniu PROfound pod kątem występujących u nich mutacji, model CUA umożliwi również analizy dla innych populacji. W pliku MS Excel znajdują się więc również szczegóły dopasowania krzywych przeżycia dla tych populacji.

2.3.1.1.1 Modelowanie rPFS

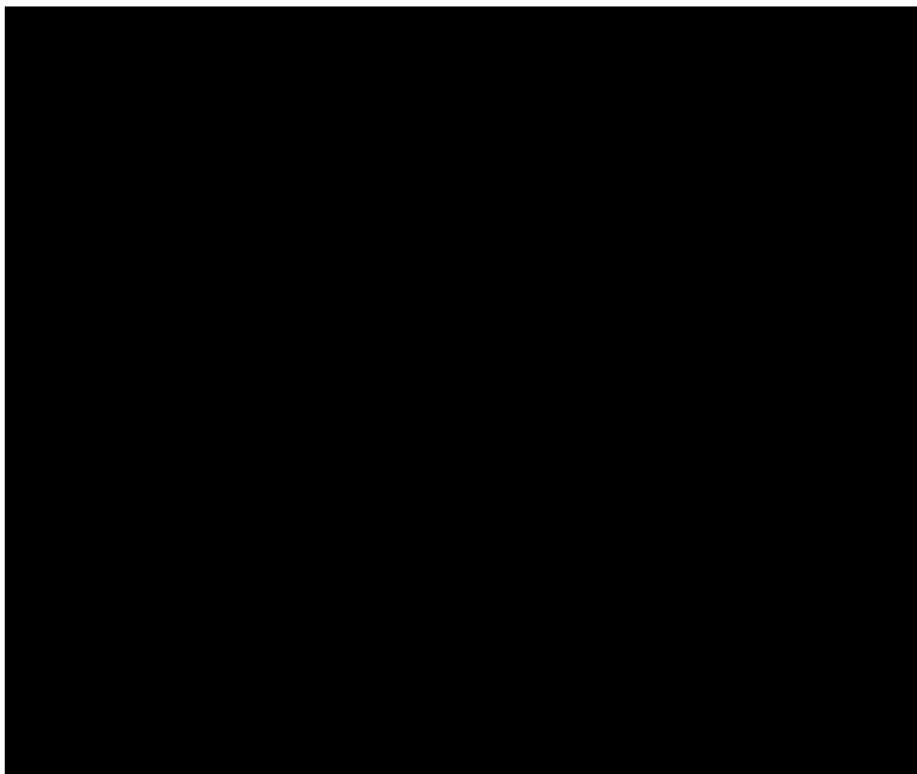
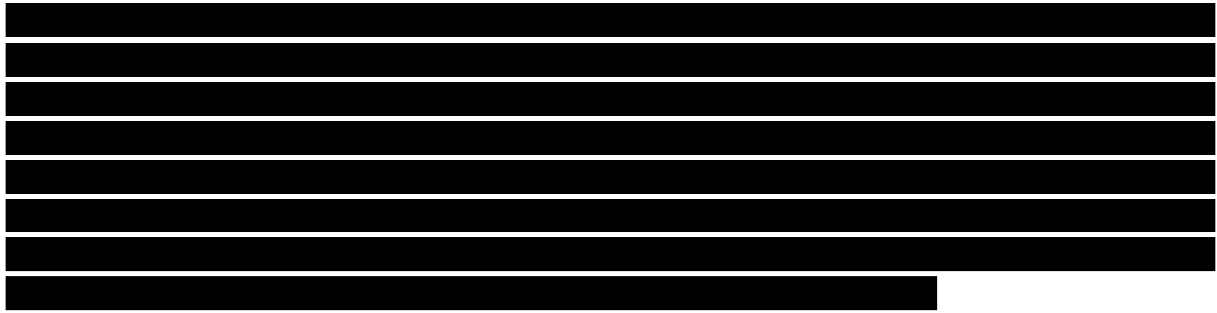
Krzywe przeżycia rPFS zostały dopasowane do następujących danych DCO1 z badania PROfound:

- rPFS ocenione przez zaślepiony, niezależny przegląd centralny (BICR, ang. *blinded independent central review*) dla olaparybu oraz BSC (określone jako rPFS BICR);
- rPFS ocenione przez badacza (INV, ang. *investigator*) dla olaparybu BSC (określone jako rPFS INV).

W niniejszej analizie ekonomicznej, jako miara progresji dla analizowanych terapii został wybrany rPFS BICR (DCO1), ponieważ ten punkt był pierwszorzędowym punktem końcowym badania klinicznego PROfound. Wyniki dla rPFS w ocenie badacza wskazywały na jeszcze większą przewagę terapii olaparybem nad BSC niż w ocenie BICR – korzyści zdrowotne były większe, a współczynnik ryzyka niższy. Jednakże ze względu na brak możliwości zaślepienia badacza w badaniu PROfound, w celu zminimalizowania związanego z tym ryzyka błędu, zdecydowano się na korzystanie z wyników dla rPFS w ocenie BICR podczas modelowania.

Krzywa rPFS została ograniczona w taki sposób, by nie przewyższać krzywej OS, bowiem realnie nie zdarza się, żeby chory w momencie zgonu nie miał progresji. Ograniczenie to

zostało również wprowadzone w modelu przy ekstrapolacji krzywych (w celu uniknięcia zaburzenia wyżej opisanej relacji w trakcie ekstrapolacji).



Następnie, zgodnie z zaleceniami *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) w zakresie ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia, oceniono proporcjonalność między krzywymi olaparybu i BSC rPFS BICR w celu ustalenia, czy należy dopasować krzywe parametryczne indywidualnie dla olaparybu i BSC, czy też można zastosować ten sam rozkład dla obu rozważanych terapii. Oceny tej dokonano za pomocą wykresu reszt Schoenfelda dla rPFS BICR (por. Rys. 3).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

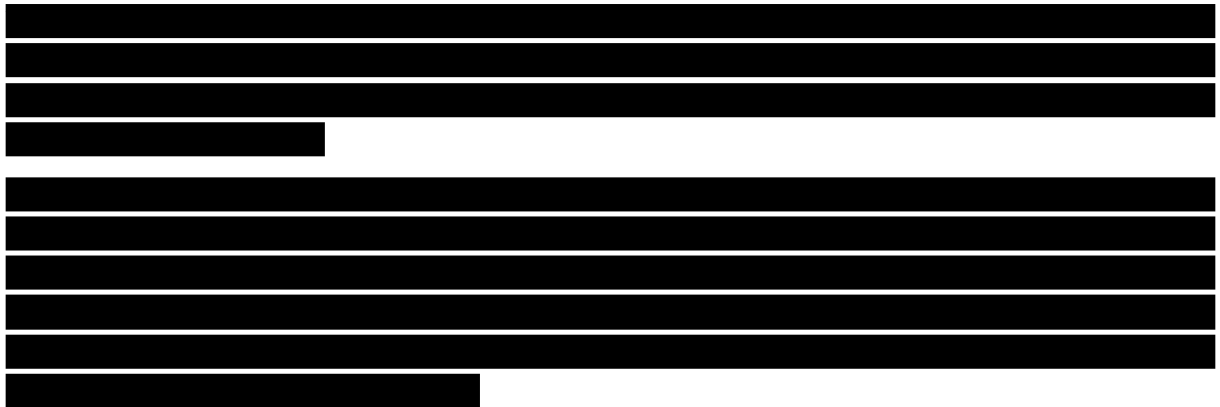
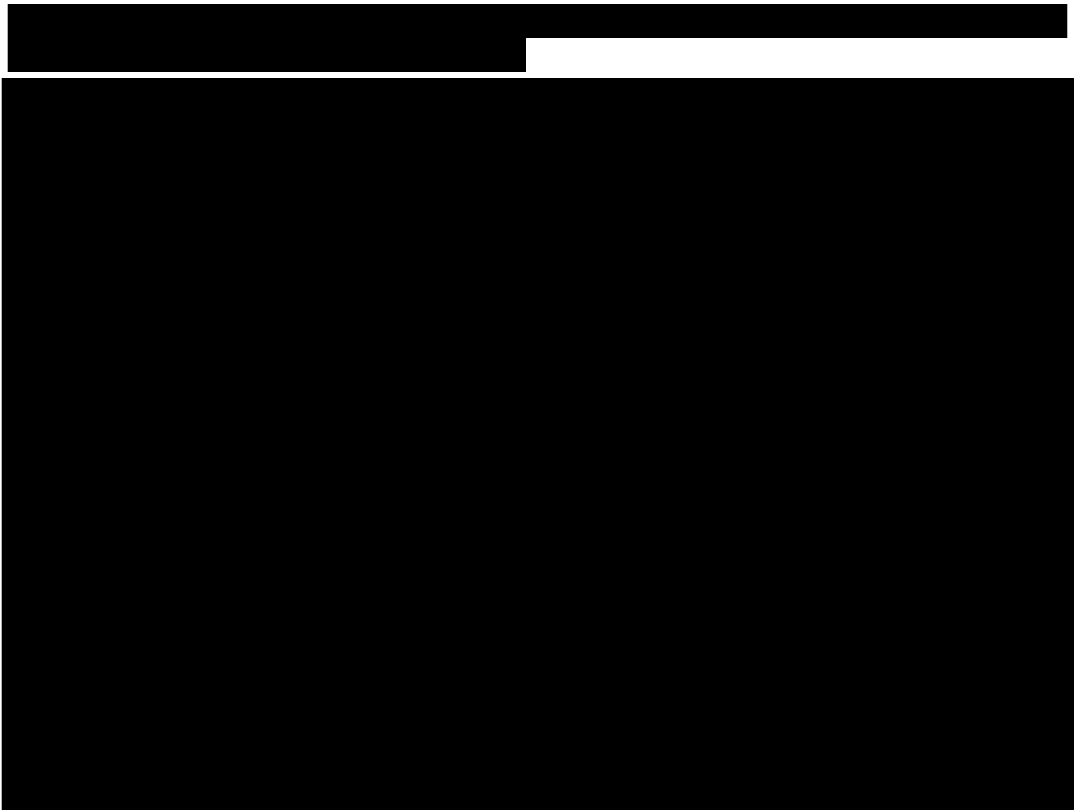
[Redacted text block]

[Redacted text block]

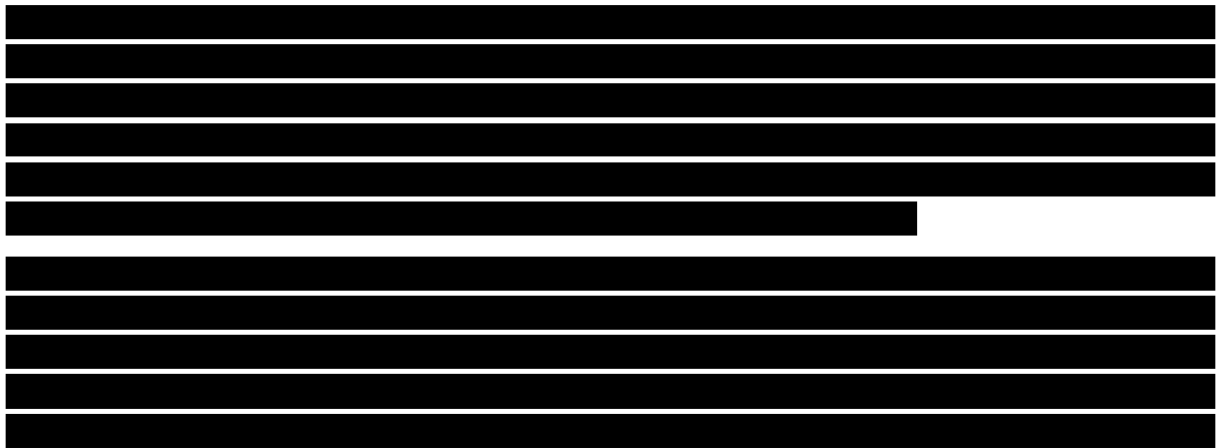
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Modelowanie OS



[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

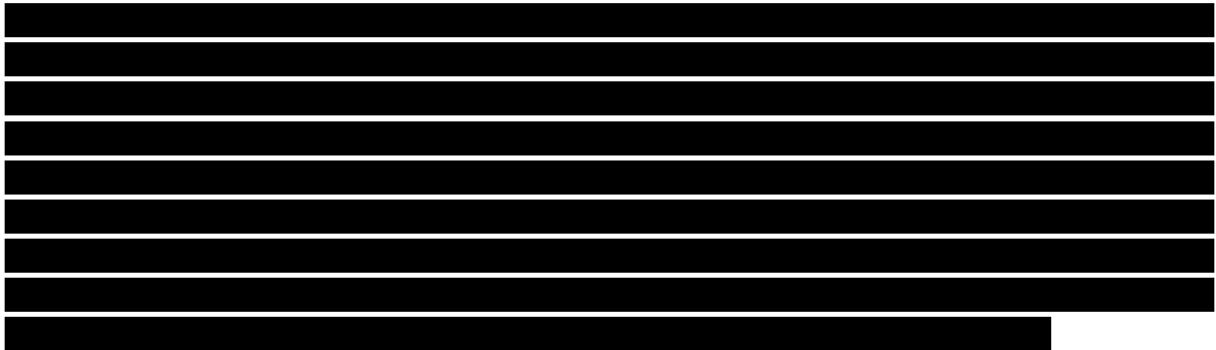
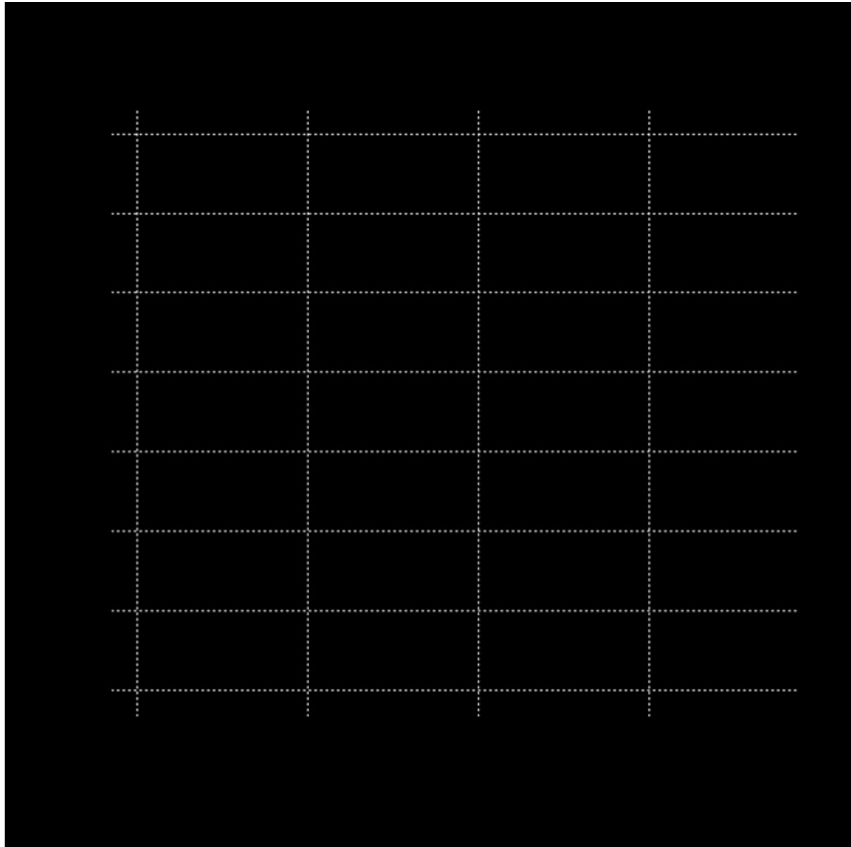
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2.3.1.2 Skuteczność względna

[Redacted]

[Redacted]

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

2.3.1.3 Czas trwania leczenia

2.3.1.3.1 Leczenie podstawowe

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.3.1.4 Zdarzenia niepożądane

Model obejmuje zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występujące u co najmniej 2% pacjentów w ramieniu olaparybu lub BSC w badaniu PROfound i mające istotny koszt z punktu widzenia płatnika. Jest to powszechnie akceptowane podejście, ponieważ zdarzenia niepożądane stopnia 3. i wyższego odzwierciedlają zdarzenia, które mogą wymagać hospitalizacji;

w związku z tym mając największe obciążenie dla zasobów (kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego) i jakości życia pacjenta. Ponadto uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane: zator tętnicy płucnej, zapalenie płuc i sepsę, ponieważ leczenie tych zdarzeń wymaga potencjalnie więcej środków niż inne zdarzenia niepożądane.

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla olaparybu i BSC zaczerpnięto z badania PROfound (dostępne dane DCO2 dla kohorty A). Wykorzystanie danych z kohorty A nie jest ograniczeniem, ponieważ obecność mutacji innych niż BRCA1/2 ma wpływ na skuteczność leczenia, jednak nie wpływa na częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Prawdopodobieństwo występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 na cykl modelu.

Rodzaj zdarzenia	Olaparyb	BSC
niedokrwistość	22,7%	5,4%
zapalenie płuc	4,3%	2,3%
zakażenie dróg moczowych	2,0%	3,8%
sepsa	1,2%	2,3%
zatorowość płucna	2,0%	0,8%
duszność	2,3%	0,0%
wymioty	2,3%	0,8%

2.3.1.5 Zdarzenia kostne

Zdarzenia kostne (SRE, ang. *skeletal-related events*) są częstymi powikłaniami przerzutów do kości i mają poważne negatywne konsekwencje dla pacjentów z mCRPC. SRE stanowią poważne obciążenie zarówno zdrowotne, jak i finansowe. W modelu uwzględniono ich wpływ na koszty ponoszone przez płatnika publicznego oraz na jakość życia pacjentów. Zdarzenia kostne wspomagają kliniczny proces podejmowania decyzji w ocenie korzyści z leczenia i progresji choroby, a zatem są istotne dla analizowanego problemu decyzyjnego. W modelu ekonomicznym uwzględniono zdarzenia kostne takie jak: ucisk rdzenia kręgowego, patologiczne złamanie kości, napromienianie kości oraz operacja kości. Chociaż pacjenci mogą doświadczyć więcej niż jednego SRE podczas progresji choroby, w modelu wykorzystuje się odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie kostne, jako przybliżenie odsetka pacjentów, u których wystąpiły SRE.

W Tab. 9 przedstawiono rozkład SRE i prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia kostnego dla analizowanych terapii. Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla olaparybu i BSC zaczerpnięto z badania PROfound (dane dla podgrupy BRCAm)

Tab. 9. Prawdopodobieństwo występowania zdarzeń kostnych.

Rodzaj zdarzenia	Rozkład, %	Olaparyb	BSC
ucisk rdzenia kręgowego	19,20%	23,58%	27,94%
patologiczne złamanie kości	10,93%		

Rodzaj zdarzenia	Rozkład, %	Olaparyb	BSC
napromienianie kości	63,47%		
operacja kości	6,40%		

2.3.2 Koszty

W celu przedstawienia całkowitych kosztów leczenia pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z perspektywy płatnika publicznego w niniejszej analizie oprócz kosztów wnioskowanego leku oraz technologii opcjonalnych uwzględniono:

- koszty podania leków w ramach programu lekowego,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia kolejnymi liniami terapeutycznymi.

Założono, że po objęciu refundacją olaparybu w ramach nowo utworzonego programu lekowego wycena diagnostyki i monitorowania będzie taka sama jak obowiązująca dla istniejącego programu lekowego leczenia CRPC.

2.3.2.1 Koszty podania leków

2.3.2.2 Koszty komparatorów

Zakres terapii stosowanej w ramach najlepszej dostępnej opieki (BSC) z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia opracowano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych[†]. Poniżej zaprezentowano kategorie leków z uwzględnieniem preparatów wskazanych przez ankietowanych wraz z szacowanym odsetkiem pacjentów stosujących poszczególne preparaty i średni czas stosowania (por. Tab. 10).

Tab. 10. Schemat terapii BSC.

Kategoria	Preparat, substancja czynna	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Bisfosfoniary	Kwas zoledronowy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Denosumab	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Encorton	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

--

Kategoria	Preparat, substancja czynna	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Sterydoterapia	Pabidexamethason		■	■	
Radioterapia paliatywna	n.d.	■	■	■	■
Antybiotyko-terapia	Ciprofloksacyna	■	■	■	■
	Augmentyna			■	■
Leki przeciwbólowe	NLPZ	■	■	■	■
	Paracetamol				■
	Oxycontin		■		
	Targin				
	Transec		■		
	Durogesic				
Hormonoterapia	Diphereline	■	■	■	■
	Eligard				
	Reseligo				
Inne	Bikalutamid	■	■	■	■
	Kabazytaksel RDTL	■	■	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty szacowano zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej (płatnika i świadczeniobiorcy). Jednak z uwagi na fakt, iż różniły się w bardzo niewielkim stopniu i nie miały wpływu na wyniki analizy, ostatecznie zaprezentowano w ramach analizy podstawowej perspektywę NFZ, którą można uznać za tożsamą z perspektywą wspólną (perspektywa wspólna została przedstawiona w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.3.2.2.1 Koszt bisfosfonianów

Zalecana dawka kwasu zoledronowego u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości wynosi 4 mg substancji podawanej co 3 do 4 tygodni. W analizie uwzględniono, że kwas zoledronowy podawany jest co 3 tygodnie w dawce 4 mg.

Kwas zoledronowy jest preparatem podawanym pacjentom w postaci infuzji. Świadczenia podania substancji czynnych w chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji. O wyborze właściwego trybu podawania decyduje lekarz, jednak w przypadku preparatów podawanych infuzyjnie należy zakładać, iż konieczna jest jednoczesna hospitalizacja onkologiczna, w trakcie której pacjent otrzyma wlew leku i będzie monitorowany pod kątem zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 72/2021/DGL z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia – tekst ujednoczony świadczenie „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” obejmuje podanie preparatów zawierających kwas zoledronowy, w związku z czym jego zakup nie obciąża świadczeniobiorcy. Poniżej zaprezentowano całkowity koszt podania kwasu zoledronowego pacjentowi.

Tab. 11. Średni koszt kwasu zoledronowego.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Liczba dawek w opakowaniu	Cena detaliczna, PLN [#]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN	Średni koszt jednorazowy, PLN
Kwas zoledronowy	Osporil, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml	1,00	109,60	5,47	■
	Zerlinda, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml	1,00	112,78	8,65	
	Zoledronic acid Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1,00	100,53	3,20	
	Zoledronic acid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1,00	100,53	3,20	
	Zoledronic acid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	4,00	405,20	3,20	
	Zomikos, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1,00	107,33	3,20	

[#] koszt opakowania stanowi jednocześnie koszt dawki, ponieważ jest sprzedawany w opakowaniu zawierającym ilość produktu wystarczającą do jednego wlewu.

PLN – polski złoty;

Tab. 12. Koszt hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt	Źródło
5.08.05.0000175	"hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków"	390*	72/2021/DGL

* taryfa ustalona w obwieszczeniu Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji z dnia 29 czerwca 2021 r.

PLN – polski złoty

Tab. 13. Całkowity koszt leczenia kwasem zoledronowym.

Kategoria kosztu	Koszt jednorazowy, PLN	Częstotliwość podawania	Koszt w przeliczeniu na okres czasowy, PLN	
			Miesięczny	Roczny
Całkowity koszt leczenia kwasem zoledronowym	482,61	Co 3 tygodnie	■	■

PLN – polski złoty.

Denosumab jest preparatem podawanym podskórnie raz na 6 miesięcy. Zaleca się, aby produkt leczniczy podawała osoba odpowiednio przeszkolona w zakresie techniki wstrzykiwania. Dlatego założono, iż podanie preparatu będzie się odbywać w trakcie wizyty ambulatoryjnej wykonywanej w ramach świadczenia W11, którego koszt oszacowano na podstawie Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Poniżej zaprezentowano łączny koszt preparatu oraz wizyty ambulatoryjnej.

Tab. 14. Średni koszt denosumabu (z perspektywy NFZ).

Substancja czynna	Koszt opakowania, PLN	Koszt za mg substancji, PLN	Koszt miesięczny, PLN	Koszt roczny, PLN
Denosumab	436,03	7,27	■	■

PLN – polski złoty; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

Tab. 15. Koszt wizyty związanej z podaniem preparatu.

Kod świadczenia	Świadczenie	Jednorazowy koszt świadczenia, PLN	Źródło
5.30.00.0000011	Świadczenie W11	44,00	25/2020/DSOZ

PLN – polski złoty

Tab. 16. Całkowity koszt denosumabu (z perspektywy NFZ).

Kategoria kosztu	Częstotliwość podawania	Koszt w przeliczeniu na miesiąc, PLN	Koszt w przeliczeniu na rok, PLN
Całkowity koszt leczenia denosumabem	Co 6 miesięcy	■	■

PLN – polski złoty

2.3.2.2.2 Koszt sterydoterapii

W przypadku stosowania sterydoterapii dawkowanie preparatów ustala się indywidualnie, w zależności od ciężkości choroby i reakcji chorego na leczenie. Nie odnaleziono precyzyjnych danych dotyczących dawkowania preparatów zawierających prednizon u pacjentów wymagających opieki paliatywnej w chorobach nowotworowych. Posłużono się średnią wartością wskazywaną w ChPL produktu, gdzie wskazano, iż dorośli i młodzież powinni przyjmować od 5 do 60 mg substancji na dobę. Ostatecznie w analizie przyjęto średnie dawkowanie

równe 32,5 mg/dobę. Poniżej zaprezentowano średni koszt preparatów zawierających prednizon.

Tab. 17. Średni koszt stosowania prednizonu (z perspektywy NFZ).

Substancja czynna	Koszt za mg substancji, PLN	Zalecana dawka dobową, mg	Koszt miesięczny, PLN	Koszt roczny, PLN
Prednizon	0,06	32,5	■	■

PLN – polski złoty; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

W przypadku preparatów zawierających deksametazon w leczeniu paliatywnym nowotworów złośliwych, zgodnie z zapisami ChPL produktu przewiduje się dawkę początkową 8 –16 mg na dobę oraz 4 – 12 mg na dobę w przypadku długotrwałej terapii. Dlatego w niniejszej analizie przyjęto, że chorzy stosują średnią dawkę 8 mg na dobę. Poniżej zaprezentowano średni koszt preparatów zawierających deksametazon.

Tab. 18. Średni koszt stosowania deksametazonu (z perspektywy NFZ).

Substancja czynna	Koszt za mg substancji, PLN	Zalecana dawka dobową, mg	Koszt miesięczny, PLN	Koszt roczny, PLN
Deksametazon	0,63	8	■	■

PLN – polski złoty; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

2.3.2.2.3 Koszt radioterapii paliatywnej

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 70/2021/DSOZ z dnia 16 kwietnia 2021 r. w sprawie warunków umów o udzielanie onkologicznych świadczeń kompleksowych leczenie szpitalne Teleradioterapia paliatywna może być realizowana w ramach dwóch odrębnych świadczeń: „Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją” (kod świadczenia: 5.07.01.0000059) oraz „Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana” (kod świadczenia: 5.07.01.0000060). Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych pacjenci są poddawani radioterapii około 2-3 razy, przy czym każdy cykl obejmuje od 1 do 5 dni. W związku z tym w niniejszej analizie przyjęto, iż pacjenci poddawani są procedurze maksymalnie 3 razy, zaś w trakcie każdej z nich przyjmują więcej niż jedną frakcję. Dlatego w analizie założono koszt zgodny ze świadczeniem „Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana”, której koszt wynosi 3551,00 PLN.

Tab. 19. Koszt teleradioterapii paliatywnej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy, PLN	Koszt miesięczny, PLN	Koszt roczny, PLN [#]	Źródło
5.07.01.0000060	Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana	3 551*	■	■	70/2021/DSOZ

* taryfa ustalona w obwieszczeniu Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji z dnia 17 lutego 2021 r. lub 12 marca 2021 r.

PLN – polski złoty

2.3.2.2.4 Koszt antybiotykoterapii

Z danych pozyskanych od ekspertów klinicznych wynika, iż wśród pacjentów ujętych w analizowanym wskazaniu zdarzają się sporadyczne przypadki zakażeń bakteryjnych wymagających antybiotykoterapii. Dlatego, zgodnie z odpowiedziami udzielonymi w badaniu ankietowym przyjęto, iż pacjenci wymagają terapii z zastosowaniem antybiotykoterapii średnio raz na 24 miesiące, przy czym odbywają pełną standardową kurację, która zarówno w opinii ekspertów jak i zapisów ChPL produktów trwa około 14 dni. Poniżej zaprezentowano średni koszt antybiotykoterapii ponoszony przez pacjentów leczonych w analizowanym wskazaniu.

Tab. 20. Średni koszt stosowania antybiotykoterapii (perspektywa NFZ).

Substancja czynna	Koszt za mg substancji, PLN	Zalecana dawka dobową, mg	Koszt jednorazowej terapii, PLN	Częstotliwość stosowania terapii	Koszt miesięczny, PLN	Koszt roczny, PLN
Cyprofloksacyna	0,00073	1000	█	█	█	█
Amoksycylina z kwasem klawulanowym	0,00106	1000	█	█	█	█

PLN – polski złoty; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

2.3.2.2.5 Koszt leczenia przeciwbólowego

Zgodnie z odpowiedziami udzielonymi przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym w niniejszej analizie przyjęto, że chorzy w ramach farmakoterapii przeciwbólowej leczenia są refundowanymi w Polsce preparatami zawierającymi następujące substancje czynne:

- NLPZ:
 - ibuprofen,
 - diklofenak,
 - ketoprofen,
 - naproksen,
- oksykodon,
- oksykodon chlorowodoru + nalokson chlorowodoru,
- buprenorfina,
- fentanyl.

Z uwagi na bardzo szeroki zakres preparatów z kategorii NLPZ w analizie uwzględniono wyłącznie substancje wymienione na stronie Onkomed.pl jako stosowane w leczeniu bólu w chorobie nowotworowej. Dawkowanie ustalono indywidualnie dla każdego z preparatów zgodnie z zapisami ChPL poszczególnych prezentacji. Poniżej zaprezentowano średni koszt refundowanych substancji czynnych.

Tab. 21. Średni koszt stosowania leków przeciwbólowych (perspektywa NFZ).

Substancja czynna		Koszt za mg substancji, PLN	Zalecana dawka dobową, mg	Koszt miesięczny, PLN	Koszt roczny, PLN
NLPZ	ibuprofen	0,0001	1400,00	■	■
	diklofenak	0,0021	150,00	■	■
	ketoprofen	0,0015	200,00	■	■
	naproksen	0,0005	1000	■	■
oksykodon		0,06	20,00	■	■
oksykodon chlorowodorku + nalokson chlorowodorku		0,16	20,00	■	■
buprenorfina		0,95	13,43	■	■
fentanyl		0,18	135,51	■	■

PLN – polski złoty; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne.

2.3.2.2.6 Koszt LHRH

Leczenie hormonalne u pacjentów z nowotworami polega na usunięciu źródeł hormonów lub uniemożliwieniu ich działania na komórki guza, co hamuje rozwój procesu nowotworowego u pacjentów z rozpoznaniem nowotworów hormonozależnych. Do tej grupy zalicza się między innymi nowotwory gruczołu krokowego [Leppert 2015]. Zgodnie z odpowiedziami udzielonymi przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym w niniejszej analizie przyjęto, że chorzy w ramach hormonoterapii przyjmują refundowane w Polsce preparaty zawierające triptorelinę, leuprorelinę i goserelinę. Dawkowanie poszczególnych preparatów ustalono na podstawie ChPL leków zamieszczonych na liście refundacyjnej. Poniżej zaprezentowano średni koszt preparatów stosowanych w ramach hormonoterapii.

Tab. 22. Średni koszt stosowania leków stosowanych w ramach hormonoterapii (perspektywa NFZ).

Substancja czynna	Koszt za mg substancji, PLN	Zalecana dawka dobową, mg	Koszt miesięczny, PLN	Koszt roczny, PLN
Triptorelina	47,54	0,12	■	■
Leuprorelina	47,24	0,17	■	■
Goserelina	47,42	0,13	■	■
Średni koszt hormonoterapii			■	■

PLN – polski złoty

2.3.2.2.7 Podsumowanie kosztów

Poniżej zaprezentowano podsumowanie kosztów terapii z zastosowaniem BSC. Każdy pacjent może przyjmować więcej niż jeden z wymienionych leków, dlatego w analizie najpierw oszacowano miesięczny koszt stosowania każdego preparatu, a następnie uzyskany koszt zaważono udziałami na podstawie danych ankietowych. ■
■

Tab. 23. Łączny koszt stosowania terapii BSC

Kategoria leku	Substancja czynna	Koszt miesięczny, PLN	Odsetek pacjentów przyjmujących lek	Miesięczny koszt z uwzględnieniem udziału w leczeniu, PLN, perspektywa NFZ	Miesięczny koszt z uwzględnieniem udziału w leczeniu, PLN, perspektywa wspólna
Bisfosfoniary	Kwas zoledronowy	██████	██████	██████	██████
	Denosumab	██████	██████	██████	██████
Sterydoterapia	Prednizon	██████	██████	██████	██████
	Deksametazon	██████	██████	██████	██████
Radioterapia paliatywna	n.d.	██████	██████	██████	██████
Antybiotykoterapia	Cyprofloksacylina	██████	██████	██████	██████
	Amoksycylina z kwasem klawulanowym	██████			
Leki przeciwbólowe	NLPZ	██████	██████	██████	██████
	oksykodon	██████			
	oksykodon + nalokson	██████			
	buprenorfina	██████			
	fentanyl	██████			
Hormonoterapia	Triptorelina	██████	██████	██████	██████
	Leuprorelina	██████			
	Goserelina	██████			
Łączny koszt leczenia z zastosowaniem BSC				██████	██████

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące; PLN – polski złoty; NLPZ –niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Tab. 24 Łączny koszt stosowania terapii BSC (perspektywa NFZ).

Kategoria leku	Substancja czynna	Koszt roczny, PLN	Odsetek pacjentów przyjmujących lek	Roczny koszt z uwzględnieniem udziału w leczeniu, PLN, perspektywa NFZ	Roczny koszt z uwzględnieniem udziału w leczeniu, PLN, perspektywa wspólna
Bisfosfoniary	Kwas zoledronowy	██████	██████	██████	██████
	Denosumab	██████	██████	██████	██████
	Prednizon	██████	██████	██████	██████

Kategoria leku	Substancja czynna	Koszt roczny, PLN	Odsetek pacjentów przyjmujących lek	Roczny koszt z uwzględnieniem udziału w leczeniu, PLN, perspektywa NFZ	Roczny koszt z uwzględnieniem udziału w leczeniu, PLN, perspektywa wspólna
Sterydoterapia	Deksameta- zon	██████	██████	██████	██████
Radioterapia paliatywna	n.d.	██████	██████	██████	██████
Antybiotykoterapia	Cyprofloksa- cyna	██████	██████	██████	██████
	Amoksycylina z kwasem klawulano- wym	██████			
Leki przeciwbólowe	NLPZ	██████	██████	██████	██████
	oksykodon	██████			
	oksykodon + nalokson	██████			
	buprenorfina	██████			
	fentanyl	██████			
Hormonoterapia	Triptorelina	██████	██████	██████	██████
	Leuprorelina	██████			
	Goserelina	██████			
Łączny koszt leczenia z zastosowaniem BSC				██████	██████

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące; PLN – polski złoty; NLPZ –niesteroidowe leki przeciwzapalne.

2.3.2.3 Koszt kwalifikacji do programu lekowego

W celu określenia badań diagnostycznych wykonywanych w przebiegu kwalifikacji pacjenta do terapii olaparybem posłużono się projektem programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Przed kwalifikacją pacjentów program zakłada wykonanie następujących badań diagnostycznych:

- Badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy,
- Scyntygrafia kości
- Oznaczenie stężenia antygenu swoistego stercza (PSA) i testosteronu
- Morfologia krwi z rozmazem
- Oznaczenie w surowicy stężenia:
 - Kreatyniny;
 - Bilirubiny;

- Oznaczenie aktywności transaminaz AspAT, ALAT

Całkowity koszt badań diagnostycznych przedstawiono w Tab. 25. Szczegółowe dane na temat kosztów badań i źródeł, z jakich zostały zaczerpnięte, znajdują się w kolejnych podrozdziałach.

Tab. 25 Koszt badań diagnostycznych

Procedura	Koszt (PLN)
Średni koszt badania tomografii komputerowej (TK), rezonansu magnetycznego (RM) i rentgenografii	391,33
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	388,00
Morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie kreatyniny, bilirubiny, AspAT, ALAT, testosteron, antygen swoisty stercza (PSA) całkowity	75,00
Łącznie	854,33

Łącznie koszt badań diagnostycznych wynosi 854,33 PLN.

Osobno dokonano wyceny kosztów związanych z wykonaniem testu potwierdzającego obecność mutacji BRCA1/2. Koszt ten określono na podstawie Zarządzenia Nr 72/2021/DGL z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Koszt testu wynosi 649 PLN. Biorąc pod uwagę, że z 10 testowanych pacjentów średnio tylko 1 posiada mutację BRCA 1/2 i może zostać włączony do programu, koszt testowania przypadający na jednego włączanego pacjenta wyceniono na 6 490 PLN.

W Tab. 26 zaprezentowano łączny koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” poniesiony przez płatnika publicznego. Koszt ten naliczany jest w modelu jednorazowo, w pierwszym jego cyklu odpowiadającym momentowi kwalifikacji pacjenta do programu lekowego.

Tab. 26. Całkowity koszt kwalifikacji pacjentów do programu lekowego.

Nazwa świadczenia	Koszt (PLN)
kwalifikacja do leczenia w programie lekowym	7 344,33

2.3.2.3.1 Koszt tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego lub rentgenografii

Koszty tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego klatki piersiowej i rentgenografii określono na podstawie Zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (ze zm.). Koszty badań przedstawiono w Tab. 27. Program przewiduje wykonanie tylko jednego z badań u każdego z pacjentów. Przy braku danych, dotyczących częstości wykonywania poszczególnych badań, w

analizie przyjęto, że wykonywane są tak samo często. Z tego względu w obliczeniach wykorzystano średnią arytmetyczną.

Tab. 27. Koszty tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego.

Nazwa zakresu ASDK	Procedura	Kod świadczenia	Koszt (PLN)
Badania tomografii komputerowej (TK)	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000115	274,00
Badania rezonansu magnetycznego (RM)	MR badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000122	767,00
Rentgenografia	Rtg klatki piersiowej, Rtg miednicy - przeglądowe, Rtg jamy brzusznej - przeglądowe (W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu)	5.30.00.0000013	133,00
Średni koszt badania tomografii komputerowej (TK), rezonansu magnetycznego (RM) i rentgenografii			391,33

ASDK – ambulatoryjne świadczenie diagnostyczne kosztochłonne

2.3.2.3.2 Koszt scyntygrafii kości

Koszt scyntygrafii kości określono na podstawie Zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (ze zm.). W Tab. 28 przedstawiono koszt badania.

Tab. 28. Koszt scyntygrafii kości

Nazwa zakresu ASDK	Procedura	Kod świadczenia	Koszt (PLN)
Badania medycyny nuklearnej	Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	5.03.00.0000020	388,00

ASDK – ambulatoryjne świadczenie diagnostyczne kosztochłonne

2.3.2.3.3 Koszt badań laboratoryjnych

Koszty badań laboratoryjnych: morfologii z rozmazem, oznaczenia stężenia testosteronu, PSA, kreatyniny, bilirubiny, AspAT i AlAT określono na podstawie Katalogu ambulatoryjnych

grup świadczeń specjalistycznych [182/2019/DSOZ i 25/2020/DSOZ[‡]]. W Tab. 29 przedstawiono koszt tych badań oraz grupy, do których należą wymienione świadczenia.

Tab. 29. Koszt badań diagnostycznych wykonywanych w ramach kwalifikacji pacjentów do programu lekowego.

Procedura	Grupa badań	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych (Kod świadczenia)	Koszt (PLN)
morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie kreatyniny, bilirubiny, AspAT, ALAT, testosteron, antygen swoisty stercza (PSA) całkowity	Badania laboratoryjne wchodzące w zakres grupy podstawowej W01	W12 (5.30.00.0000012)	75,00

2.3.2.4 Koszty monitorowania choroby

Projekt programu lekowego „Leczenie przerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego olaparybem” zakłada wykonywanie następujących badań w celu monitorowania choroby:

- Oznaczenie stężenia PSA nie rzadziej niż raz na 3 miesiące
- Badania obrazowe (KT/RMI) w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji, nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub według wskazań klinicznych;
- Scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub wcześniej, w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji. Kolejne badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub według wskazań klinicznych

Całkowity koszt monitorowania choroby przedstawiono w Tab. 30 Koszt monitorowania choroby. Ze względu na różną częstotliwość wykonywania badań niezbędnych do monitorowania choroby, wizyty odbywane co 3 miesiące będą różniły się kosztami. Ponieważ droższe i tańsze wizyty będą odbywać się na zmianę, w analizie przyjęto średnią kosztów tych wizyt jako cenę wizyty odbywającej się co 3 miesiące. Szczegółowe dane na temat kosztów badań i źródeł, z jakich zostały zaczerpnięte, znajdują się w kolejnych podrozdziałach.

Tab. 30 Koszt monitorowania choroby

Procedura	Koszt (PLN)
Koszt droższej wizyty	
Antygen swoisty stercza (PSA) całkowity	48,00

[‡] Dane kosztowe uwzględnione w analizie zgodne z wartością punktową świadczeń obowiązującą od 1 stycznia 2021 r.

Procedura	Koszt (PLN)
Średni koszt badania tomografii komputerowej (TK) i rezonansu magnetycznego (RM)	520,50
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	388,00
Łącznie	956,50
Koszt tańszej wizyty	
Antygen swoisty stercza (PSA) całkowity	48,00
Łącznie	48,00
Średni koszt wizyty przyjęty w analizie	502,25

2.3.2.4.1 Koszt oznaczenia stężenia PSA

Koszt oznaczenia stężenia PSA, określono na podstawie Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [182/2019/DSOZ i 25/2020/DSOZ[§]]. Koszt przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 31 Koszt oznaczenia stężenia PSA

Procedura	Grupa badań	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych (Kod świadczenia)	Koszt (PLN)
antygen swoisty stercza (PSA) całkowity	Badania laboratoryjne wchodzące w zakres grupy podstawowej W01	W01 (5.30.00.0000001)	48,00

2.3.2.4.2 Koszt tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego

Koszty tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy określono na podstawie Zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (ze zm.). Koszty badań przedstawiono w tabeli poniżej. Program przewiduje wykonanie tylko jednego z badań u każdego z pacjentów. Przy braku danych, dotyczących częstości wykonywania jednego bądź drugiego badania, w analizie przyjęto, że wykonywane są tak samo często. Z tego względu w obliczeniach wykorzystano średnią arytmetyczną.

[§] Dane kosztowe uwzględnione w analizie zgodne z wartością punktową świadczeń obowiązującą od 1 stycznia 2021 r.

Tab. 32. Koszty tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego.

Nazwa zakresu ASDK	Procedura	Kod świadczenia	Koszt (PLN)
Badania tomografii komputerowej (TK)	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000115	274,00
Badania rezonansu magnetycznego (RM)	MR badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000122	767,00
Średni koszt badania tomografii komputerowej (TK) i rezonansu magnetycznego (RM)			520,50

ASDK – ambulatoryjne świadczenie diagnostyczne kosztochłonne

2.3.2.4.3 Koszt scyntygrafii kości

Koszt wykonania scyntygrafii kości przedstawiono w podrozdziale 2.3.2.3.2.

2.3.2.5 Koszty zdarzeń niepożądanych

Całkowity koszt zdarzeń niepożądanych dla każdej z analizowanych terapii obliczono na podstawie kosztów jednostkowych danego zdarzenia niepożądanego (por. Tab. 33) oraz prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych (por. Tab. 8). W modelu ekonomicznym koszty zdarzeń niepożądanych są uwzględnione jako koszty jednorazowe w odniesieniu do odsetka pacjentów leczonych na początku modelu.

Tab. 33. Koszt jednostkowy zdarzeń niepożądanych.

Rodzaj zdarzenia	Wartość w analizie podstawowej, PLN	Źródło danych
niedokrwistość	191,30	[Statystyki NFZ 2020]
zapalenie płuc	58,40	[Statystyki NFZ 2020]
zakażenie dróg moczowych	83,48	[Statystyki NFZ 2020]
sepsa	357,65	[Statystyki NFZ 2020]
zatorowość płucna	139,70	[Statystyki NFZ 2020]
duszność	57,62	[Statystyki NFZ 2020]
wymioty	0,00	[Ługowska 2012]

PLN – polski złoty.

Koszty związane z leczeniem niedokrwistości

Koszty leczenia niedokrwistości wyznaczono w oparciu o średni koszt hospitalizacji w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP): „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony” (S05, S06, S07) za 2020 rok dla kodów ICD-10 dla anemii (D50-D64) [WHO ICD-10].

Tab. 34. Średni jednostkowy koszt leczenia niedokrwistości.

Kod grupy JGP	Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Jednostkowy koszt świadczenia [PLN]
S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	8 225	326,51 zł
S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	16 094	151,45 zł
S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	12 967	155,01 zł
Średni ważony koszt [PLN]			191,30 zł
PLN – polski złoty.			

2.3.2.5.1 Koszty związane z leczeniem sepsy

Można przyjąć założenie, że każde pojawienie się u pacjenta sepsy skutkuje hospitalizacją. Dane o kosztach hospitalizacji zaczerpnięto ze statystyk JGP za 2020 rok i przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 35. Koszt leczenia sepsy.

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Koszt
S56	Posocznica o ciężkim przebiegu	357,65 zł

2.3.2.5.2 Koszty związane z leczeniem zapalenia płuc

Koszty związane z leczeniem zapalenia płuc zaczerpnięto ze statystyk JGP za 2020 rok. Dla grupy JGP: D47 - Zapalenie płuc z pw średni koszt leczenia wyniósł 58,40 zł.

Tab. 36. Koszt leczenia zapalenia płuc.

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Koszt
D47	Zapalenie płuc z pw	58,40 zł

2.3.2.5.3 Koszty związane z leczeniem zakażeń układu moczowego

Dane o kosztach leczenia zakażeń układu zaczerpnięto z aktualnych statystyk JGP i przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 37. Koszt leczenia zakażeń układu moczowego

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji	Koszt
L07	Zakażenia nerek lub dróg moczowych	10 908	83,48 zł

2.3.2.5.4 Koszty związane z leczeniem zatoru płucnego

Ze względu na to, że zator płucny wymaga leczenia szpitalnego, nie wyznaczono kosztów leczenia tego zdarzenia w trybie ambulatoryjnym i uwzględniono koszt hospitalizacji.

Tab. 38. Koszty leczenia zatoru płucnego

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji
D16 - Zator płucny	139,70 zł

2.3.2.5.5 Koszty związane z leczeniem duszności

Koszt leczenia duszności zaczerpnięto ze statystyk JGP za 2020 rok i wyznaczono go jako średnią wartość hospitalizacji dwóch grup JGP ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w tym roku. Oszacowany średni koszt leczenia duszności wyniósł 57,62 zł.

Tab. 39. Koszty leczenia duszności

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji	Koszt
D37E	Inne choroby układu oddechowego >65r.ż.	4 218	72,24 zł
D37F	Inne choroby układu oddechowego <66r.ż.	6 266	47,78 zł
Średni koszt leczenia			57,62 zł

2.3.2.6 Koszty zdarzeń kostnych

Koszty zdarzeń kostnych obliczono jako średnią ważoną przy użyciu kosztów jednostkowych każdego zdarzenia kostnego (por. Tab. 40) oraz prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych powikłań kostnych (SRE) (por. Tab. 9). Odsetek pacjentów, u których wystąpił co najmniej jedno SRE, obliczono jako liczbę pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno

SRE, podzieloną przez liczbę pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby. Oszacowany całkowity koszt SRE został uwzględniony w modelu jako koszt jednorazowy wśród pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby. Niniejsze założenie jest zgodne z dowodami klinicznymi, wskazującymi, że SRE stanowią wskaźnik wystąpienia progresji choroby.

Tab. 40. Koszt jednostkowy zdarzeń kostnych.

Rodzaj zdarzenia	Wartość w analizie podstawowej, PLN	Źródło danych
ucisk rdzenia kręgowego	85,55	[Statystyki NFZ 2018]
patologiczne złamanie kości	107,42	[Statystyki NFZ 2020]
napromienianie kości	17 468,00	[Obwieszczenie AOTMiT 2021]
operacja kości	1 216,20	[Statystyki NFZ 2020]

PLN – polski złoty.

2.3.2.6.1 Koszty leczenia ucisku rdzenia kręgowego

Koszty związane z leczeniem ucisku rdzenia kręgowego zaczerpnięto ze statystyk JGP za 2020 rok. Dla grupy JGP: A87A - Inne choroby układu nerwowego >17 r.ż. liczba hospitalizacji wyniosła 51 912, a średni koszt leczenia - 85,55 zł.

Tab. 41. Koszt leczenia ucisku rdzenia kręgowego

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji	Koszt
A87A	Inne choroby układu nerwowego >17 r.ż.	51 912	85,55 zł

2.3.2.6.2 Koszty leczenia patologicznych złamań kości

Koszt leczenia patologicznych złamań kości zaczerpnięto z aktualnych statystyk JGP i wyznaczono go jako średnią wartość hospitalizacji dwóch grup JGP ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w tym roku. Oszacowany średni koszt leczenia patologicznych złamań kości wyniósł 107,42 zł.

Tab. 42. Koszty leczenia patologicznych złamań kości

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji	Koszt
H56C	Zespoły bólowe kręgosłupa < 4 dni	1 566	73,10 zł
H56D	Zespoły bólowe kręgosłupa >3 dni	2 142	132,51 zł
Średni koszt leczenia			107,42 zł

2.3.2.6.3 Koszty napromieniania kości

Koszty związane z napromienianiem kości zaczerpnięto z Obwieszczenia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych z obszaru radioterapii chorób nowotworowych [Obwieszczenie AOTMiT 2021]. Dla grupy JGP: Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku średni koszt świadczenia wyniósł 17 468,00 zł.

Tab. 43. Koszt napromieniania

Nazwa świadczenia	Koszt
Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku	17 468,00 zł

2.3.2.6.4 Koszty operacji kości

Koszty związane z operacjami kości zaczerpnięto ze statystyk JGP za 2020 rok. Dla grupy JGP: H82 - Duże zabiegi w chorobach infekcyjnych, nowotworowych kości, stawów, tkanki łącznej średni koszt świadczenia wyniósł 1 216,20 zł.

Tab. 44. Koszt operacji kości

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Koszt
H82	Duże zabiegi w chorobach infekcyjnych, nowotworowych kości, stawów, tkanki łącznej	1 216,20 zł

2.3.2.7 Koszt opieki terminalnej

Jako koszt opieki terminalnej przyjęto koszt pobytu pacjenta w szpitalu, hospicjum lub hospicjum domowym w ciągu ostatnich 14 dni. Wagę punktową świadczenia przyjęto z aktualnego rozporządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna (por. Tab. 45.) [2018_074_DSOZ].

Tab. 45. Waga punktowa/taryfa opieki terminalnej.

Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Waga punktowa produktu rozliczeniowego / Taryfa
15.4180.021.02	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	7,95*
15.2180.027.02	Świadczenia w hospicjum domowym	1,00

*Średnia waga punktowa/taryfa z trzech produktów rozliczeniowych (5.15.00.0000146, 5.15.00.0000147, 5.15.00.0000148) realizowanych w ramach świadczenia 15.4180.021.02.

Źródło: 2018_074_DSOZ

Na podstawie danych z informatora NFZ na temat umów zawartych z poszczególnymi oddziałami NFZ wyceniono punkt rozliczeniowy w ramach opieki terminalnej (por. Tab. 46.) [NFZ IOU].

Tab. 46. Cena punktu rozliczeniowego – opieka terminalna.

Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Cena punktu rozliczeniowego [PLN]
15.4180.021.02	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	54,95*
15.2180.027.02	Świadczenia w hospicjum domowym	52,60

*Średnia cena punktu rozliczeniowego z trzech produktów rozliczeniowych (5.15.00.0000146, 5.15.00.0000147, 5.15.00.0000148) realizowanych w ramach świadczenia 15.4180.021.02.

PLN - nowy polski złoty;

Źródło: NFZ IOU

Koszt osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnym oraz hospicjum domowym wyliczono jako iloczyn wagi punktowej/taryfy oraz wyceny punktu rozliczeniowego z informatora NFZ na temat umów zawartych z poszczególnymi oddziałami NFZ (por. Tab. 47.). W modelu przyjęto koszt ostatnich 14 dni życia pacjenta. Koszt naliczany jest w momencie zgonu pacjenta. Koszt przebywania pacjenta w domu opieki społecznej założono jako zerowy, podobnie jak w analizie ekonomicznej dla ewerolimusu [MAHTA 2016]. Całość kosztów ponosi płatnik publiczny.

Tab. 47. Koszt opieki terminalnej w modelu.

Nazwa świadczenia	Waga punktowa produktu rozliczeniowego / Taryfa	Cena punktu rozliczeniowego [PLN]	Koszt osobodnia [PLN]	Koszt ostatnich 14 dni [PLN]
Opieka terminalna – w oddziale medycyny paliatywnej	7,95	54,95	436,81	6 115,38
Opieka terminalna - hospicjum stacjonarne	7,95	54,95	436,81	6 115,38
Opieka terminalna – hospicjum domowe	1,00	52,60	52,60	736,37
Opieka terminalna – dom opieki społecznej	–	–	0,00	0,00

PLN - nowy polski złoty;

2.3.3 Użyteczności

[Redacted text block]

2.3.3.1 **Użyteczności oszacowane na podstawie badania PROfound**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

2.3.3.2 Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych i zdarzeń kosztnych

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

2.4 Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej

Poniżej zestawiono dane dotyczące podstawowych założeń oraz wartości parametrów wykorzystywanych w analizie ekonomicznej w wariantcie podstawowym (por. Tab. 51).

Tab. 51. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej.

Parametr		Wartość/podejście w analizie podstawowej [źródło danych]
horyzont czasowy		10 lat [badanie PROfound; wcześniejsze wnioski AOTMiT]
stopa dyskontowania	kosztów	5% [wytyczne AOTMiT]
	efektów zdrowotnych	3,5% [wytyczne AOTMiT]
populacja		BRCam - Overall (Populacja pacjentów z mutacjami BRCam)
wiek początkowy pacjentów		68,10 lat [badanie PROfound]
korekta przeżycia całkowitego		korekta krzywej metodą RPSFT
EQ-5D		korekta dekrementu użyteczności czasu do zgonu
projekcja skuteczności OS	olaparyb	modele dopasowania parametrycznego (dane z badania PROfound; ██████████)
	BSC	modele dopasowania parametrycznego (dane z badania PROfound; ██████████)
projekcja skuteczności rPFS	olaparyb	modele dopasowania parametrycznego (dane z badania PROfound; ██████████)

Parametr		Wartość/podejście w analizie podstawowej [źródło danych]
	BSC	modele dopasowania parametrycznego pochodzące z danych z badania PROfound (BICR rPFS, ██████████)
czas leczenia	olaparyb	do momentu progresji choroby
	BSC	
odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia (BSC)	olaparyb	██████████
	BSC	██████████
prawdopodobieństwo doświadczenia co najmniej jednego SRE	olaparyb	██████████
	BSC	██████████
ocena rPFS		BICR
użyteczności		EQ-5D (5L zmapowane na 3L) z korektą dekrementu użyteczności czasu do zgonu
koszt testowania pod względem mutacji BRCA1/2		uwzględniony w analizie
częstość występowania mutacji		10%
dekrement użyteczności dla AE i SRE		uwzględniony w analizie
Źródło danych o częstości AE		badanie PROfound
koszt leków		uwzględniony w analizie
koszt podania leków		uwzględniony w analizie
koszt monitorowania choroby		uwzględniony w analizie
koszt zdarzeń niepożądanych		uwzględniony w analizie
koszt kolejnych linii leczenia		uwzględniony w analizie
koszt niepożądanych zdarzeń kostnych		uwzględniony w analizie

AE – zdarzenie niepożądane; BICR – zaślepiony, niezależny przegląd centralny (ang. *blinded independent central review*); HR – iloraz ryzyka; OS – przeżycie całkowite; rPFS – przeżycie wolne od progresji radiologicznej; RPSFTM – *rank preserving structural failure time model*; SRE – zdarzenia kostne.

2.5 Zakres analizy wrażliwości

Szacowane wartości wejściowe oraz założenia modelu wpływają na niepewność obliczeń modelu. Analiza wrażliwości jest istotna do zrozumienia wpływu tych niepewności na oszacowane wyniki modelu. W niniejszym modelu zbadano niepewność strukturalną oraz niepewność uwzględnionych parametrów na kilka sposobów. W poniższych rozdziałach zdefiniowano warianty analiz wrażliwości.

2.5.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości w celu oceny wpływu zmian kluczowych parametrów modelu na jego wyniki. Scenariuszowa analiza wrażliwości obejmuje testowanie takich parametrów jak horyzont czasowy czy stopy dyskontowania ██████████

██████████
██████████
██████████

Tab. 52. Szczegóły scenariuszowej analizy wrażliwości.

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
horyzont czasowy		10 lat	5 lat
perspektywa		NFZ	wspólna
ocena rPFS dla olaparybu		BICR	ocena badacza
ocena rPFS dla BSC		BICR	ocena badacza
stopa dyskontowania	kosztów	5%	0%
	efektów zdrowotnych	3,5%	0%
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

AE – zdarzenie niepożądane; AIC – kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*); BICR – zaślepiiony, niezależny przegląd centralny (ang. *blinded independent central review*); HR – iloraz ryzyka; INV – badacz (ang. *investigator*); OS – przeżycie całkowite; rPFS – przeżycie wolne od progresji radiologicznej; RPSFTM – *rank preserving structural failure time model*; TTD – czas do zakończenia leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*).

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

2.5.2 Jednokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości (DSA, ang. *deterministic sensitivity analysis*) dla wszystkich głównych danych wejściowych modelu w celu zidentyfikowania ich wpływu na model oraz zbadania kluczowych obszarów niepewności.

Podczas tych analiz każda zmienna była systematycznie zwiększana i zmniejszana z wynikami generowanymi dla wyższych i niższych wartości. Wyższe i niższe wartości oparto na przedziałach ufności lub opublikowanych zakresach. W przypadku braku takich danych, wyższe i niższe wartości obliczono jako $\pm 10\%$ średniej wartości z wariantu podstawowego. Wyższe i niższe wartości stosowane w DSA są wymienione w aneksie 5 (por. rozdz. 12). W wyniku DSA otrzymano inkrement LY, inkrement QALY, inkrement kosztów i INMB (ang. *incremental net monetary benefit*) (koszt/QALY lub koszt/LYG).

Rankingi oparte na inkrementalnych współczynnikach kosztów efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) nie zawsze mają znaczenie, chyba że wszystkie koszty inkrementalne i wyniki zdrowotne są dodatnie. W związku z tym model wykorzystuje INMB do wyników DSA, które mierzą korzyści pieniężne netto między alternatywnymi interwencjami. Dodatni wskaźnik INMB wskazuje, że leczenie jest opłacalne w porównaniu z alternatywą przy określonym progu opłacalności kosztowej (WTP, ang. *willingness-to-pay*). INMB oblicza się jako: (dodatkowe świadczenie x próg WTP) - koszt inkrementalny. W niniejszej analizie modelu jako miarę korzyści INMB dla wyników DSA przyjmowano zarówno QALY jak i LYG.

Po wygenerowaniu wyników są one uszeregowane według ich wpływu na wyniki inkrementalne na wykresie tornado. Wpływ jest określany przez bezwzględną różnicę między wartościami wyników o najniższych i najwyższych wartościach parametrów [REDACTED]

2.5.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*) w celu oceny wpływu niepewności oszacowań parametrów na wyniki modelu. W ramach analizy PSA jednocześnie zmieniano wszystkie parametry z niepewnością w modelu, próbując różne parametry wejściowe z odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa. [REDACTED]

2.6 Walidacja modelu

[REDACTED]

3 Wyniki

3.1 Analiza z RSS

3.1.1 Analiza podstawowa

W poniższych tabelach zestawiono wyniki analizy dla populacji pacjentów z mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2. W Tab. 55 przedstawiono wyniki analizy. Koszty dla ramienia olaparybu i BSC w modelu ekonomicznym dla analizy podstawowej oszacowano z perspektywy NFZ.

Wyniki analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) oraz dodatkowo w postaci kosztu dodatkowego roku życia (LYG) uzyskanego poprzez terapię olaparybem u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego oraz mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2.

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

3.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Scenariuszową analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 2.5.1. Instrukcję dotyczącą zmian poszczególnych parametrów w celu przeprowadzenia analizy przedstawiono w rozdziale 14 Aneks 7. Scenariuszowa analiza wrażliwości. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości znajdują się w poniższych tabelach.

The content of the table is completely redacted with black bars.

Tab. 56 Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, współczynnik ICUR - ██████████

Olapyrb	Koszty całkowite, PLN			Efekt kliniczny, QALY			ICUR, PLN/QALY	Cena progowa
	BSC	Różnica	Olapyrb	BSC	Różnica	Olapyrb		
Analiza podstawowa (BC)								
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dyskontowanie 0%								
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Horyzont czasowy 5 lat								
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
rPFS w ocenie badacza - olapyrb								
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
rPFS w ocenie badacza - BSC								
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Perspektywa wspólna								
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

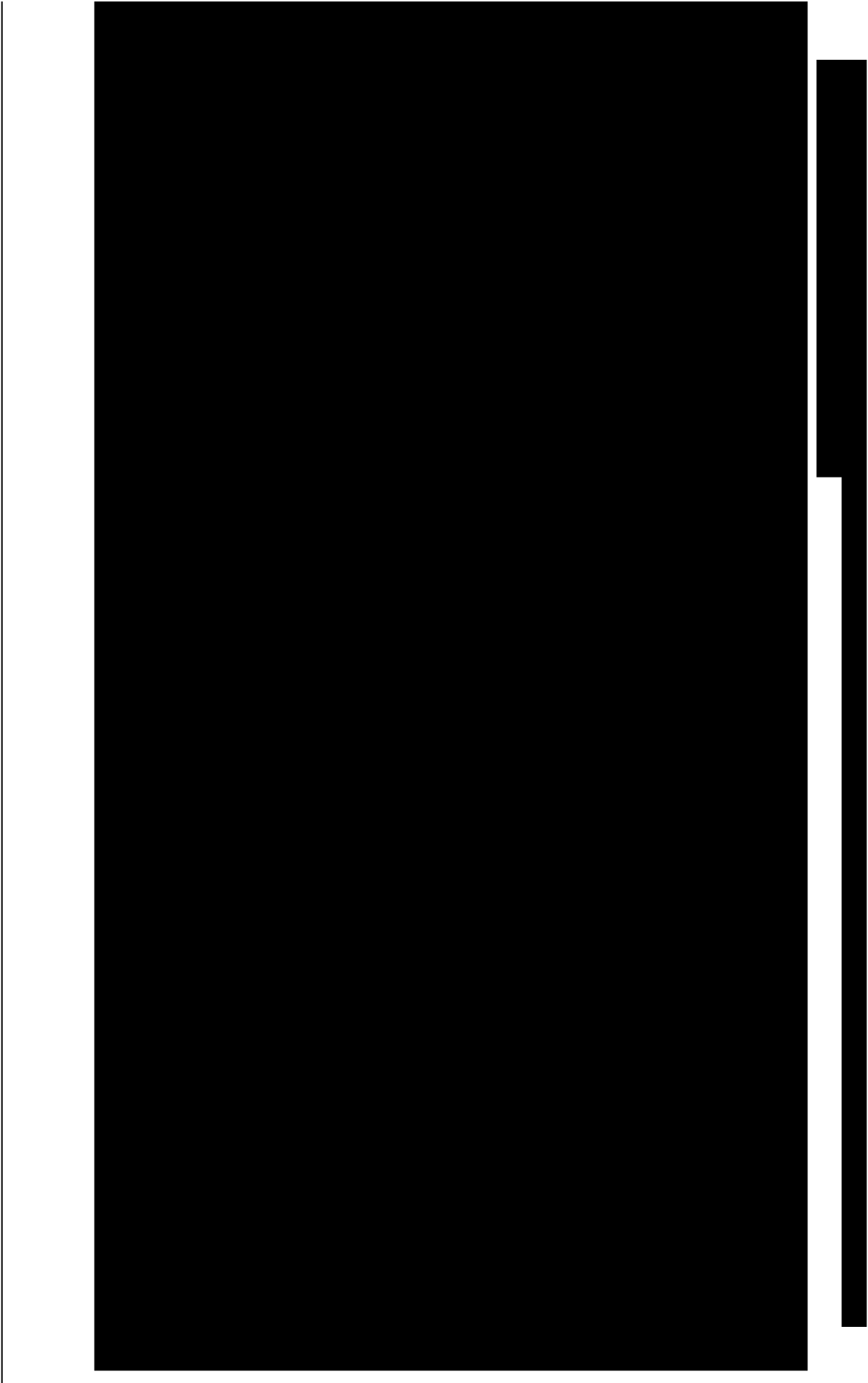
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.2 Analiza bez RSS

Analiza

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

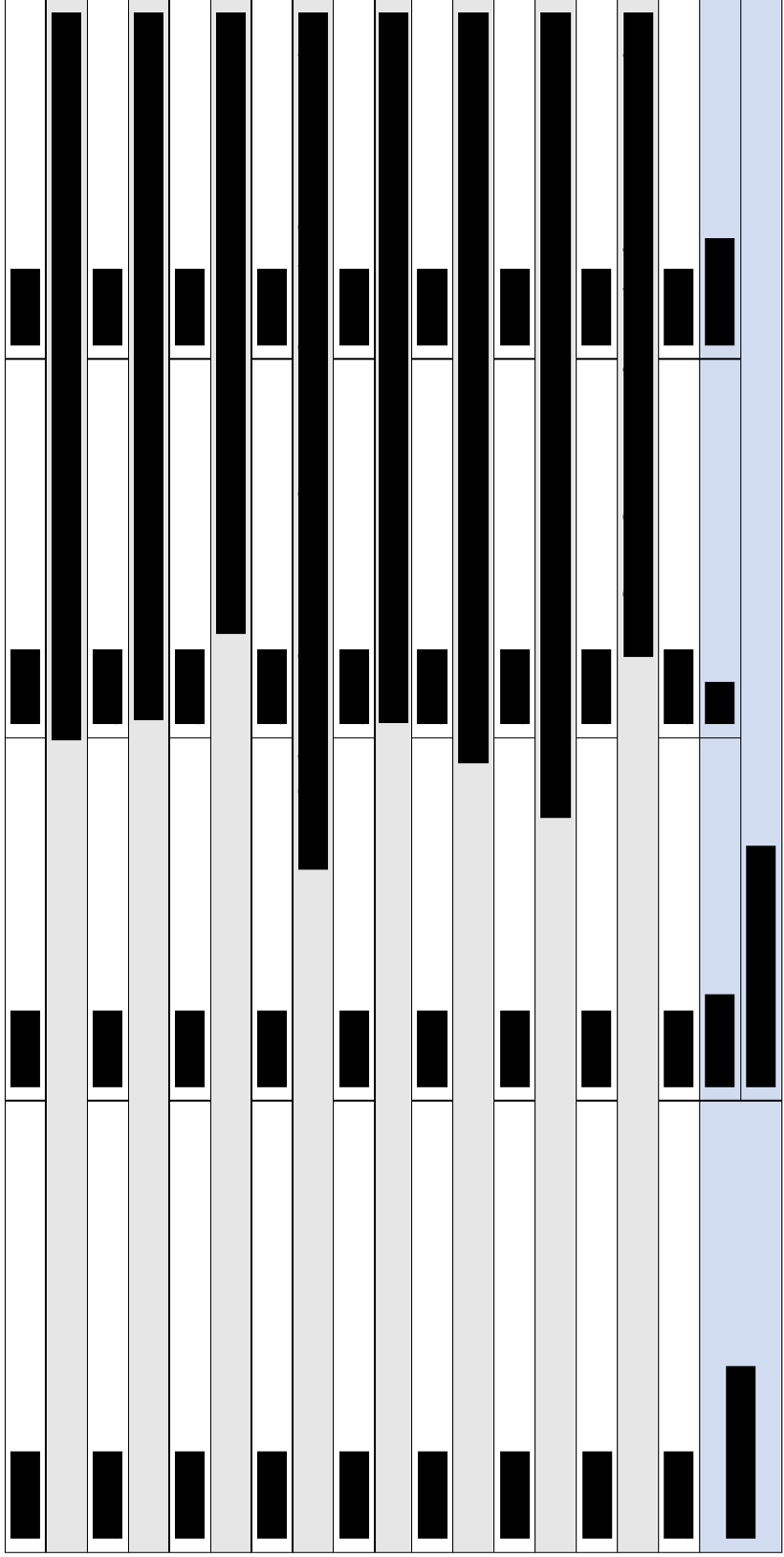
3.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Scenariuszową analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 2.5.1. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości znajdują się w poniższych tabelach

[Redacted text]

Tab. 63 Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, współczynnik ICUR - [REDACTED]

Olpararb	Koszty całkowite, PLN			Efekt kliniczny, QALY			ICUR, PLN/QALY
	BSC	Różnica	Olpararb	BSC	Różnica		
Analiza podstawowa (BC)							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dyskontowanie 0%							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Horizont czasowy 5 lat							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
rPFS w ocenie badacza - olpararb							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
rPFS w ocenie badacza - BSC							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



3.2.3 Jednokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

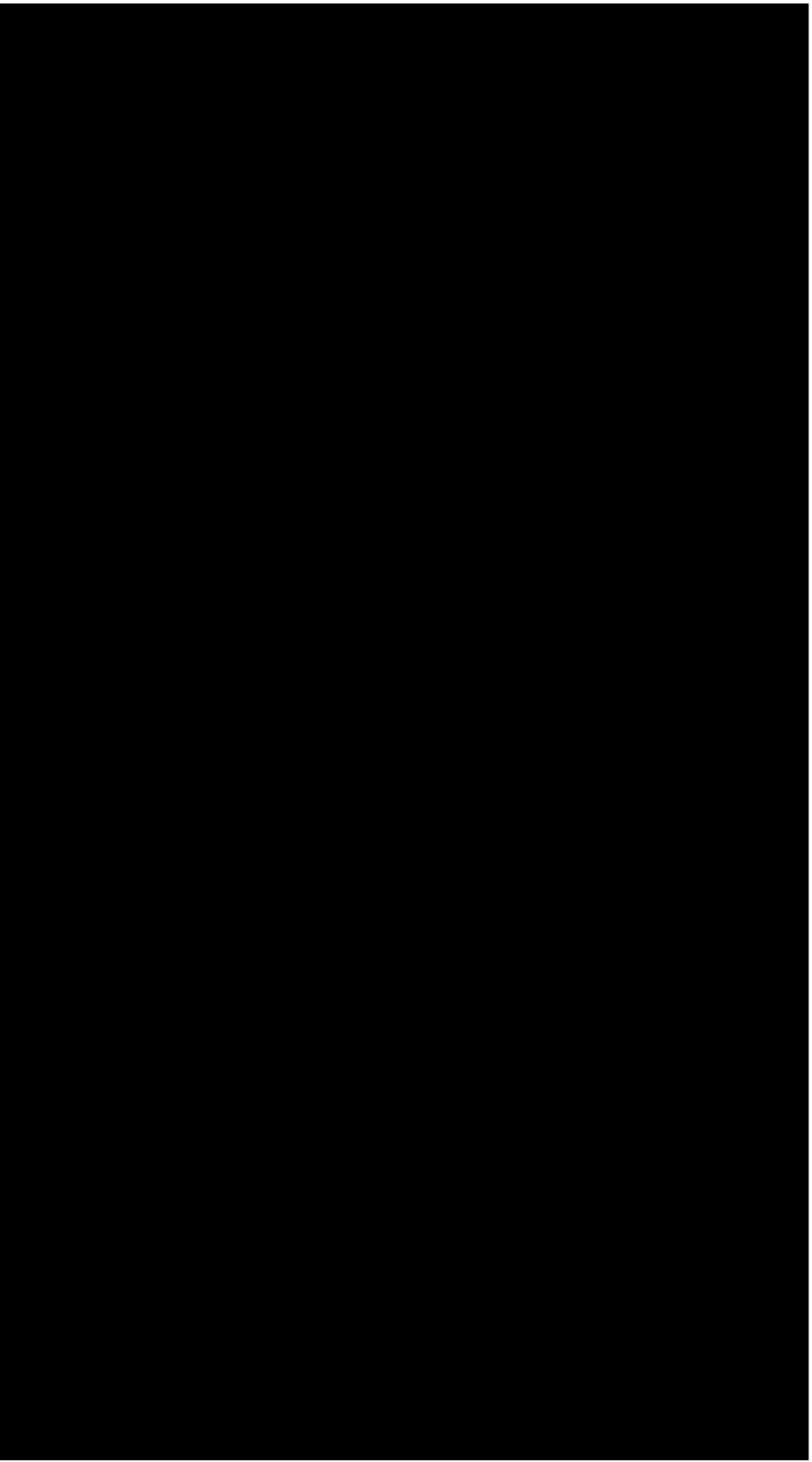
[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

Rys. 18 Wykres tornado dla analizy olaparzyb vs NHA, przedstawiający INMB (koszt/QALY) dla 20 parametrów o największym wpływie na wyniki analizy - ██████████



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



4 Dyskusja

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania olaparybu (Lynparza®) w leczeniu pacjentów z rozsiałym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC, ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*) z obecnymi mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2 odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model został stworzony przez firmę Evidera na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Model, zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel 2016, dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych. Część parametrów, w tym parametrów klinicznych, została przyjęta zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. NFZ. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne.

W analizie przyjęto 10-letni horyzont czasowy (tj. odpowiadający horyzontowi dożywności). Założono, że jest to okres wystarczający do uchwycenia pozostałego czasu życia pacjentów z mCRPC oraz uchwycenia efektu leczenia i korzyści stosowania olaparybu po niepowodzeniu leczeniem lekami hormonalnymi nowej generacji.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności. Wyniki tej analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). W analizie CUA wydłużenie życia z obniżoną jakością jest oceniane jako mniej ważne niż wydłużenie życia w pełnym zdrowiu. W celu uniknięcia sprzeczności z odbiorem społecznym i preferencją równości, wg których należy przede wszystkim dbać o interes grup bardziej chorych, przeprowadzono zatem dodatkowo analizę kosztów-efektywności w której miarą efektu były uzyskane lata życia.

W celu oszacowania niepewności parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

5 Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6 Ograniczenia

Modelowanie zarówno dla grupy olaparybu, jak i BSC przeprowadzono z użyciem danych pochodzących wyłącznie z jednego badania (PROfound). Należy jednak nadmienić, iż zazwyczaj dla leków onkologicznych jest dostępne jedynie jedno badanie RCT (rejestracyjne - dla danego wskazania).

W analizie podstawowej przyjęto 10-letni horyzont czasowy. W związku ze względnie krótkim horyzontem czasowym badania konieczna była ekstrapolacja krzywych parametrycznych (rPFS, OS i TTD) w celu oszacowania długoterminowych wyników wykraczających poza czas trwania badania klinicznego. Modelowanie efektów i kosztów w analizie ekonomicznej wymaga wyjścia poza okres obserwacji w badaniu i jest ogólnie przyjętą i uznaną praktyką, że dla potrzeb modelowania przyjmuje się pewne założenia. Z ekstrapolacją wiązały się wątpliwości metodologiczne, częściowo wynikające z protokołu badania.

Pacjenci z grupy kontrolnej badania PROfound mieli możliwość przejścia na terapię olaparybem w przypadku stwierdzonej progresji w oparciu o obrazowanie. Taki zapis w protokole badania podyktowany był względami etycznymi i uwzględniał stopień zaawansowania choroby i stan pacjentów w badanej populacji. Pomimo pozwolenia na takie przejście i wysokiego odsetka pacjentów z grupy kontrolnej, którzy skorzystali z tej możliwości (66% pacjentów), wyniki dotyczące OS w kohorcie A osiągnęły istotność statystyczną. Dodatkowo zastosowano metodę korygowania wyników o fakt cross-over, której wyniki wykazały jeszcze większą przewagę terapii olaparybem nad terapią NHA.

W analizie przyjęto, że skuteczność ponownej terapii NHA odpowiada skuteczności BSC, co jest założeniem konserwatywnym. Niektóre wytyczne towarzystw naukowych, m.in. NCCN 2021 i ASCO 2019 dopuszczają ponowne stosowanie NHA, taka terapia była również dopuszczana w momencie rozpoczęcia badania przez wytyczne NCCN 2016. Z kolei zapisy programu lekowego B.56 wykluczają refundację ponownej terapii NHA, w związku z czym przyjęto założenie o takiej samej skuteczności BSC

7 Wnioski końcowe

Celem analizy była ocena kosztowej efektywności stosowania olaparybu (Lynparza®) w ramach wnioskowanego wskazania refundacyjnego. Jako komparator wybrano BSC. W związku ze skutecznością BSC nie większą niż skuteczność ponownego leczenia NHA, oceny dokonano w porównaniu z ponownym leczeniem NHA.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego, [REDACTED] Model został stworzony przez firmę Evidera na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Do modelu wprowadzono polskie dane kosztowe.

[REDACTED]

8 Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych

8.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących olaparybu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Przeglądem objęto bazy PubMed oraz Cochrane Library. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 69 i Tab. 70.

Tab. 69. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 04.11.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	olaparib	1 983
#2	AZD 2281	1 988
#3	AZD2281	1 999
#4	AZD-2281	1 988
#5	AZD221	1 983
#6	Lynparza	1 984
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2 001
#8	economic* OR cost* OR CEA OR CUA OR CMA	1 486 640
#9	#7 AND #8	71

Tab. 70. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 04.11.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	olaparib	641
#2	AZD 2281	6
#3	AZD2281	74
#4	AZD-2281	6
#5	AZD221	0
#6	Lynparza	53
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	644
#8	economic* OR cost* OR CEA OR CUA OR CMA	105 510
#9	#7 AND #8	39
	Cochrane Reviews	4
	Trials	34
	Clinical Answers	1

Włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotycząca olaparybu,

- u pacjentów chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego,
- publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W opisie analizy uwzględniono:

- kraj, w którym została przeprowadzona,
- perspektywę,
- typ modelu,
- długość cykli, horyzont,
- najważniejsze parametry i źródła

oraz inne istotne elementy.

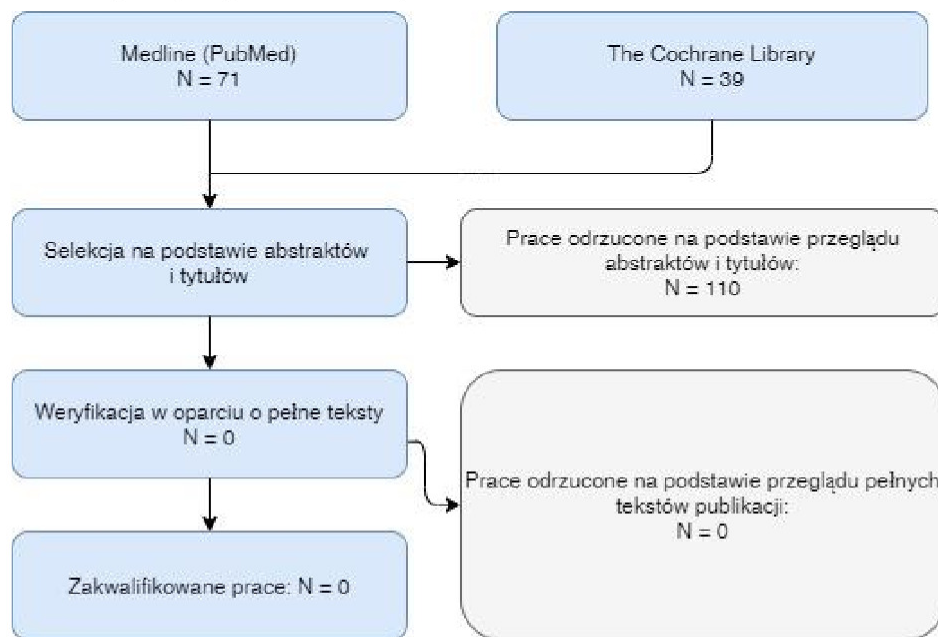
Z włączonych analiz ekstrahowano koszty, QALY oraz ICUR/ICER lub inne wyniki analizy ekonomicznej.

8.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 110 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Nie zidentyfikowano opracowań, spełniających kryteria włączenia do opracowania. W wyniku przeszukiwania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do badania.

Ostatecznie do przeglądu analiz ekonomicznych nie włączono żadnej analizy ekonomicznej. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 23).

Rys. 23. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



9 Aneks 2. Przegląd wartości użyteczności

9.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia. Przeglądem objęto bazę PubMed. Pierwsze przeszukanie przeprowadzono 13.01.2021 r. po czym w celu aktualizacji wykonano przeszukanie 04.11.2021 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 71.

Tab. 71. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 04.11.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	prostate OR prostatic	248 540
#2	neoplasm OR neoplasms OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR carcinoma OR carcinomas	5 071 535
#3	#1 AND #2	198 416
#4	euroqol or euroquol or EQ 5D or eq5d	13 552
#5	#3 AND #4	121

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- typ publikacji: badanie pierwotne, przegląd systematyczny lub analiza ekonomiczna,
- dotycząca wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch spośród poniższych stanów zdrowia wśród pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji:
 - choroba wolna od progresji,
 - choroba po progresji,
 - zgon.
- publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia lub spełniające poniższe:

- prace oceniające użyteczności w przypadku innych terapii (kolejne linie leczenia, terapia paliatywna, wspomagająca),
- prace, w których oceniano użyteczności w szerszej grupie pacjentów, nie tylko wśród pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.

W charakterystyce wyekstrahowanych użyteczności uwzględniono:

- metodę uzyskania,
- populację badaną,

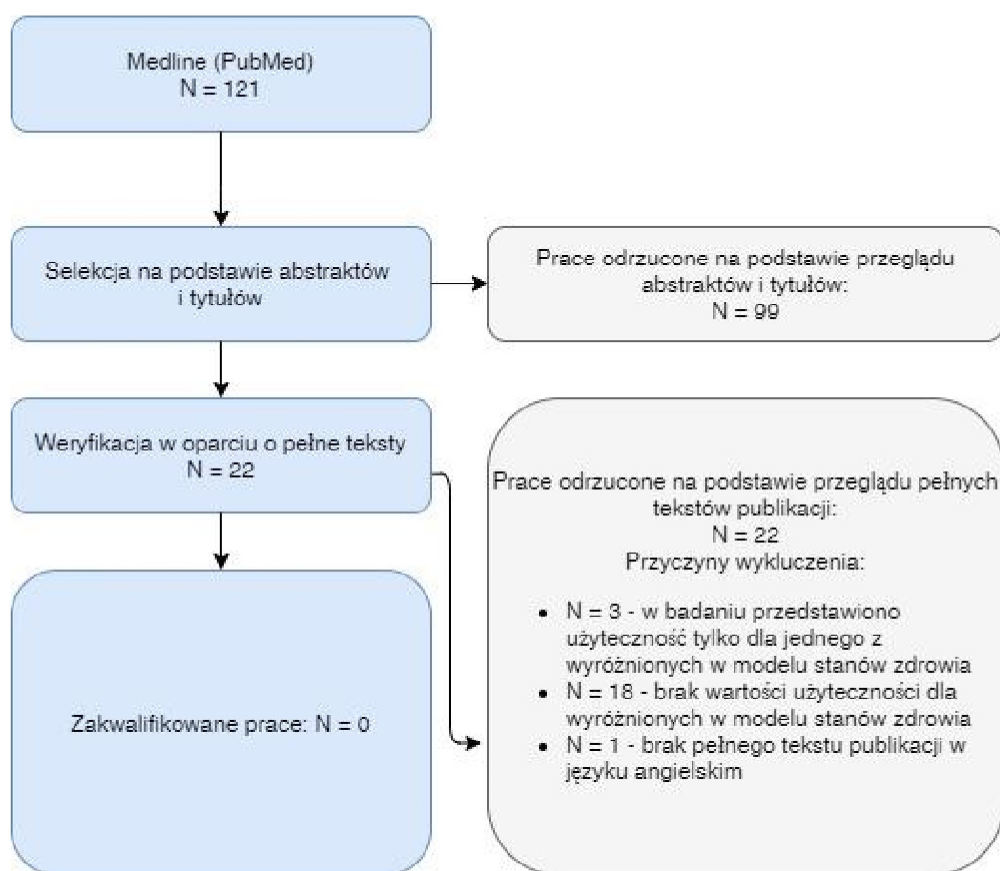
- szczegóły dotyczące stanu zdrowia badanych

oraz inne istotne elementy.

9.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. użyteczności oceniono wstępnie 121 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 22 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono niżej (por. Tab. 72). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 24).

Rys. 24. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA).



Poniżej zestawiono wykaz prac wykluczonych (por. Tab. 72) z przeglądu użyteczności.

Tab. 72. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Andronis L, Goranitis I, Pirrie S, Pope A, Barton D, Collins S, Daunton A, McLaren D, O'Sullivan JM, Parker C, Porfiri E, Stafurth J, Stanley A, Wylie J, Beesley S, Birtle A, Brown JE, Chakraborti P, Hussain SA, Russell JM, Billingham LJ, James ND. Cost-effectiveness of zoledronic acid and strontium-89 as	W badaniu przedstawiono użyteczność tylko dla jednego z wyróżnionych w modelu stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	bone protecting treatments in addition to chemotherapy in patients with metastatic castrate-refractory prostate cancer: results from the TRAPEZE trial (ISRCTN 12808747). <i>BJU Int.</i> 2017;119(4):522-529.	
2.	Carles J, Pichler A, Korunkova H, Tomova A, Ghosn M, El Karak F, Makdessi J, Koroleva I, Barnes G, Bury D, Özatilgan A, Hitier S, Katolicka J. An observational, multicentre study of cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (CA-PRISTANA). <i>BJU Int.</i> 2019;123(3):456-464.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
3.	Carter JA, Joshi A, Kaura S, Botteman MF. Cost effectiveness of zoledronic acid in the management of skeletal metastases in hormone-refractory prostate cancer patients in France, Germany, Portugal, and the Netherlands. <i>J Med Econ.</i> 2011;14(3):288-98.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
4.	Clark MJ, Harris N, Griebisch I, Kaschinski D, Copley-Merriman C. Patient-reported outcome labeling claims and measurement approach for metastatic castration-resistant prostate cancer treatments in the United States and European Union. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2014;12:104.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
5.	Devlin N, Herdman M, Pavesi M, Phung D, Naidoo S, Beer TM, Tombal B, Lorient Y, Ivanescu C, Parli T, Balk M, Holmstrom S. Health-related quality of life effects of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an in-depth post hoc analysis of EQ-5D data from the PREVAIL trial. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2017;15(1):130.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
6.	Diels J, Hamberg P, Ford D, Price PW, Spencer M, Dass RN. Mapping FACT-P to EQ-5D in a large cross-sectional study of metastatic castration-resistant prostate cancer patients. <i>Qual Life Res.</i> 2015;24(3):591-8.	W badaniu przedstawiono użyteczność tylko dla jednego z wyróżnionych w modelu stanów zdrowia.
7.	Fizazi K, Kramer G, Eymard JC, Sternberg CN, de Bono J, Castellano D, Tombal B, Wülfing C, Lontos M, Carles J, Iacovelli R, Melichar B, Sverrisdóttir Á, Theodore C, Feyerabend S, Helissey C, Oudard S, Facchini G, Poole EM, Özatilgan A, Geoffriaud-Ricouard C, Bensfia S, de Wit R. Quality of life in patients with metastatic prostate cancer following treatment with cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide (CARD): an analysis of a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2020;21(11):1513-1525.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
8.	Guerra NA. Outcomes of maximal androgen blockade in prostate cancer patients at a health area with type 2 reference hospital. Part 2. Quality of life: application of EORTC QLQ-PR25 instrument and global results. Quality-of-life adjusted survival. Pharmaceutical expenses and cost-utility. <i>Arch Esp Urol.</i> 2009;62(7):543-70.	Brak pełnego tekstu publikacji w języku angielskim.
9.	Heidenreich A, Chowdhury S, Klotz L, Siemens DR, Villers A, Ivanescu C, Holmstrom S, Baron B, Wang F, Lin P, Shore ND. Impact of Enzalutamide Compared with Bicalutamide on Quality of life in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Additional Analyses from the TERRAIN Randomised Clinical Trial. <i>Eur Urol.</i> 2017;71(4):534-542.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
10.	Hughes R, Mitchell CR, Bishop RS, Fotheringham I. Health-State Utility Values in Breast And Prostate Cancer Measured using the EQ-5D: A Systematic Review of the Literature. Value Health. 2014;17(7):A645-6.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
11.	Ivanescu C, Longworth L, Skaltsa K, Holmstrom S. Mapping Fact-P To EQ-5D In Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (MCRPC): Performance Of A Previously Developed Algorithm When Applied On A Sample With A Different Disease Stage. Value Health. 2014;17(7):A567.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
12.	Krahn M, Bremner KE, Tomlinson G, Ritvo P, Irvine J, Naglie G. Responsiveness of disease-specific and generic utility instruments in prostate cancer patients. Qual Life Res. 2007;16(3):509-22.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
13.	Kretschmer A, Ploussard G, Heidegger I, Tsaor I, Borgmann H, Surcel C, Mathieu R, de Visschere P, Valerio M, van den Bergh RCN, Marra G, Thibault C, Ost P, Gandaglia G, Tilki D; EAU-YAU Prostate Cancer Working Party. Health-related Quality of life in Patients with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol Focus. 2020;S2405-4569(20)30064-X.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
14.	Kuppen MCP, Westgeest HM, van den Eertwegh AJM, Coenen JLLM, van Moorselaar RJA, van den Berg P, Geenen MM, Mehra N, Hendriks MP, Lampe MI, van de Luijngaarden ACM, Peters FPJ, Roeleveld TA, Smilde TJ, de Wit R, van Oort IM, Gerritsen WR, Uyl-de Groot CA. Health-related Quality of life and Pain in a Real-world Castration-resistant Prostate Cancer Population: Results From the PRO-CAPRI Study in the Netherlands. Clin Genitourin Cancer. 2020;18(3):e233-e253.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
15.	Lloyd AJ, Kerr C, Penton J, Knerer G. Health-Related Quality of life and Health Utilities in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Survey Capturing Experiences from a Diverse Sample of UK Patients. Value Health. 2015;18(8):1152-7.	W badaniu przedstawiono użyteczność tylko dla jednego z wyróżnionych w modelu stanów zdrowia.
16.	Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, Higano CS, Noonberg S, Holmstrom S, Mansbach H, Perabo FG, Phung D, Ivanescu C, Skaltsa K, Beer TM, Tombal B. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(5):509-21.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
17.	Murasawa H, Sugiyama T, Matsuoka Y, Okabe T, Hino A, Tanaka N, Sugimoto M, Oyama M, Fujimoto K, Horie S, Noto S, Shimozuma K. Health utility and health-related quality of life of Japanese prostate cancer patients according to progression status measured using EQ-5D-5L and FACT-P. Qual Life Res. 2019;28(9):2383-2391.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
18.	Sandblom G, Carlsson P, Sennfält K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. Br J Cancer. 2004;90(6):1163-8.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
19.	Skaltsa K, Longworth L, Ivanescu C, Phung D, Holmstrom S. Mapping the FACT-P to the preference-based EQ-5D questionnaire in metastatic castration-resistant prostate cancer. Value Health. 2014;17(2):238-44.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
20.	Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M, Sleep D. Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Qual Life Res. 2007;16(4):571-5.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
21.	Tombal B, Saad F, Penson D, Hussain M, Sternberg CN, Morlock R, Ramaswamy K, Ivanescu C, Attard G. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(4):556-569.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
22.	Torvinen S, Färkkilä N, Sintonen H, Saarto T, Roine RP, Taari K. Health-related quality of life in prostate cancer. Acta Oncol. 2013;52(6):1094-101.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.

10 Aneks 3. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych

Tab. 73. Wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” na przestrzeni lat.

Rok	Wskaźnik cen przy podstawie rok poprzedni = 1
2010	1,029
2011	1,045
2012	1,032
2013	1,018
2014	1,002
2015	1,019
2016	0,992
2017	1,012
2018	1,020
2019	1,032

Źródło: GUS

11 Aneks 4. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu PROfound

Tab. 74 Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu PROfound

Charakterystyka	Kohorta A		Populacja BRCAm	
	Olaparyb 300 mg BID (n = 162)	NHA (n = 83)	Olaparyb 300 mg BID (n = 102)	NHA (n = 58)
Wiek, lata				
Średnia (SD)	68,0 (8,23)	68,1 (7,36)	67,0	67,1
Mediana (zakres)	68,0 (47-86)	67,0 (49-86)	68,0 (47-86)	67,0 (49-86)
< 65, n (%)	54 (33,3)	23 (27,7)	33 (32,4)	21 (36,2)
≥ 65, n (%)	108 (66,7)	60 (72,3)	69 (67,6)	37 (63,8)
Rasa, n (%)				
Biała	109 (67,3)	55 (66,3)	67 (65,7)	41 (70,7)
Czarna	2 (1,2)	1 (1,2)	2 (2,0)	0 (0)
Azjatycka	43 (26,5)	19 (22,9)	27 (26,5)	10 (17,2)
Inna	1 (0,6)	1 (1,2)	0	1 (1,7)
Brak danych	7 (4,3)	7 (8,4)	6 (5,9)	6 (10,3)
Grupa etniczna, n (%)				
Latynoska	12 (7,4)	9 (10,8)	7 (6,9)	4 (6,9)
Inna	145 (89,5)	69 (83,1)	91 (89,2)	49 (84,5)
Brak danych	5 (3,1)	5 (6,0)	4 (3,9)	5 (8,6)
Występowanie mutacji, n (%)				
BRCA1	8 (5,4)	5 (6,6)	8 (7,8)	5 (4,9)
BRCA2	80 (54,1)	47 (61,8)	81 (79,4)	47 (46,1)
ATM	60 (40,5)	24 (31,6)	0	0
BRCA1 i ATM	1 (7,1)	0	1 (1,0)	0
BRCA1 i inne HRRm ¹	1 (7,1)	0	1 (1,0)	0
BRCA2 i ATM	2 (14,3)	0	2 (2,0)	0
BRCA2 i inne HRRm	9 (5,6)	5 (6,0)	9 (8,8)	6 (5,9)
ATM i inne HRRm	1 (7,1)	2 (2,4)	0	0
Miejsca występowania przerzutów w momencie rozpoczęcia badania², n (%)				
Kości	140 (86,4)	73 (88,0)	NR (89,0)	NR (86,0)
Układ oddechowy	30 (18,5)	11 (13,3)	NR (23,0)	NR (16,0)

Wątroba	18 (11,1)	13 (15,7)	NR (12,0)	NR (17,0)
Wyłącznie kości	42 (25,9)	25 (30,1)	NR (89,0)	NR (86,0)
Wyłącznie węzły chłonne	13 (8,0)	5 (6,0)	NR (62,0)	NR (71,0)
stan sprawności ECOG, n (%)				
0	84 (51,9)	34 (41,0)	51 (50,0)	22 (37,9)
1	67 (41,4)	46 (55,4)	43 (42,2)	33 (56,9)
2	11 (6,8)	3 (3,6)	8 (7,8)	3 (5,2)
Wynik w skali Gleasona w momencie rozpoczęcia badania, n (%)				
2	1 (0,6)	0	1 (1,0)	0
3	0	0	0	0
4	2 (1,2)	0	0	0
5	2 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,0)	0
6	6 (3,7)	3 (3,6)	5 (4,9)	3 (5,2)
7	41 (25,3)	22 (26,5)	25 (24,5)	17 (29,3)
8	36 (22,2)	12 (14,5)	20 (19,6)	8 (13,8)
9	59 (36,4)	35 (42,2)	39 (38,2)	24 (41,4)
10	10 (6,4)	7 (8,4)	7 (6,9)	5 (8,6)
Brak danych	5 (3,1)	3 (3,6)	4 (3,9)	1 (1,7)
Wynik Krótkiego Inwentarza Bólu (BPI-SF)				
0-< 2	83 (51,2)	37 (44,6)	53 (52,0)	26 (44,8)
2-3	17 (10,5)	9 (10,8)	10 (9,8)	4 (6,9)
> 3	56 (34,6)	34 (41,0)	35 (34,3)	26 (44,8)
Brak danych	6 (3,7)	3 (3,6)	4 (3,9)	2 (3,4)
Poziom PSA w momencie rozpoczęcia badania, µg/L	n = 160	n = 81		
Mediana (zasięg)	62,2 (0,20-7240,7)	112,9 (1,85-7115,0)	57,5 (0,22-7240,74)	104,0 (1,85-7115,00)
Choroba mierzalna w momencie rozpoczęcia badania³, n (%)				
Tak	95 (58,6)	46 (55,4)	NR (58,0)	NR (55,0)
Nie	67 (41,4)	37 (44,6)	NR (42,0)	NR (45,0)
Wcześniejsze leczenie taksanami, n (%)				
Tak	106 (65,4)	52 (62,7)	72 (70,6)	35 (60,3)
Nie	56 (34,6)	31 (37,3)	30 (29,4)	23 (39,7)
docetaksel	60 (37,0)	24 (28,9)	41 (40,2)	18 (31,0)
kabazytaksel	5 (3,1)	1 (1,2)	2 (2,0)	1 (1,7)
docetaksel i kabazytaksel	26 (16,0)	18 (21,7)	18 (17,6)	10 (17,2)
Wcześniejsze leczenie NHA, n (%)	160 (98,8) ⁴	83 (100)		

Enzalutamid	67 (41,4)	40 (48,2)	42 (41,2)	29 (50,0)
Abirateron	61 (37,7)	29 (34,9)	38 (37,3)	21 (36,2)
Enzalutamid i abirateron	32 (19,8)	14 (16,9)	20 (19,6)	8 (13,8)

1 „Inne HRRm” odnosi się do mutacji w genach zaangażowanych w szlak naprawy rekombinacji homologicznej innych niż BRCA1, BRCA2 i ATM.

2 Zgodnie z oceną badacza. Pacjenci z wieloma miejscami przerzutów w tej samej kategorii zaawansowania choroby są liczeni tylko raz w tej kategorii.

3 Dane pozyskiwane z elektronicznych formularzy zgłoszenia zdarzenia (eCRF).

4 Wszyscy pacjenci spełnili kryteria wykluczenia z wcześniejszego leczenia NHA; jednak w przypadku dwóch pacjentów dane dotyczące wcześniejszego leczenia NHA nie były obecne w eCRF przy zamknięciu bazy danych.

BID – dwa razy dziennie; BPI-SF – Krótki Inwentarz Bólu - Formularz Skrócony, ECOG PS – status sprawnościowy Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF – elektroniczny formularz zgłoszenia zdarzenia; HRR, naprawa rekombinacji homologicznej; HRRm – mutacja HRR; NHA – nowy środek hormonalny; PSA – antygen specyficzny dla prostaty; SD – odchylenie standardowe.

Źródło: Raport z badania klinicznego PROfound Wersja 1, 23 października 2019 r., 27 de Bono 2020

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

[REDACTED]

13 Aneks 6. Dane wejściowe 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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[REDACTED]

14Aneks 7. Scenariuszowa analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne parametry zmieniane w celu wykonania scenariuszowej analizy wrażliwości.

[Redacted Title]

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

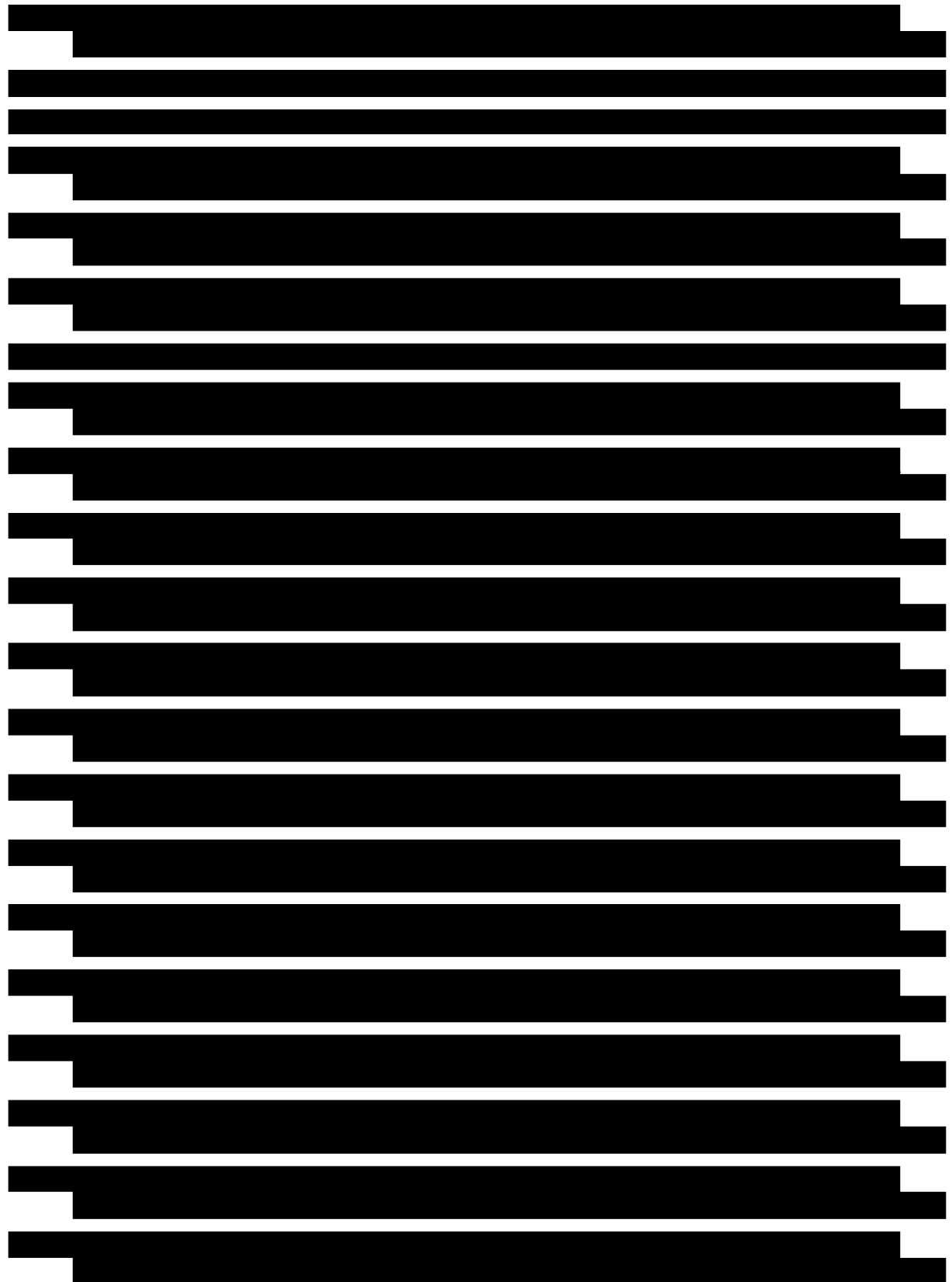
[Redacted Title]

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

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

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu. 14



[REDACTED]

Spis tabel

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Tab. 69. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 04.11.2021 r.....	85
Tab. 70. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 04.11.2021 r.....	85
Tab. 71. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 04.11.2021 r.	88
Tab. 72. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.....	89

[Redacted text block]

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD Lynparza 2021** Tabor B, Kowalczyk K, Jakubczyk M, Niewada M. Olaparyb (Lynparza®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Analiza kliniczna. Warszawa 2020.
- ASCO 2019** Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, Garrels K, Hotte S, Kattan MW, Raghavan D, Saad F, Taplin ME, Walker-Dilks C, Williams J, Winquist E, Rumble RB, Dusetzina SB, Virgo K. Systemic Therapy in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). American Society of Clinical Oncology 2019.
- Dolan 1993** Dolan TA. Identification of appropriate outcomes for an aging population. *Spec Care Dentist*. 1993;13(1):35-39.
- GUS** Główny Urząd Statystyczny. Informacje o sytuacji społeczno-gospodarczej. Biuletyn Statystyczny. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych. Kategoria zdrowie. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/inne-opracowania/informacje-o-sytuacji-spoeczno-gospodarczej/>, ostatni dostęp: 14.01.2020 r.
- GUS 2019** Główny Urząd Statystyczny. GUS. Tablice trwania życia 2018 rok. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>, ostatni dostęp: 2020.01.27
- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018. <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-2016-2018-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,7.html>, ostatni dostęp: 2020.12.29
- Leppert 2015** Leppert W, Strąg-Lemanowicz A, Rola leczenia hormonalnego u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2015; 9, 1: 30-38.
- MZ 2021** <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-produktow-leczniczych-niepodlegajacych-finansowaniu-w-ramach-procedury-ratunkowego-dostepu-do-technologie-lekowych3>
- Obwieszczenie MZ** Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r>, ostatni dostęp: 2020.03.19.
- Oudard 2018** Oudard S, Fizazi K, Joly F, et al. Cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Real-life use, effectiveness, safety, and quality of life (QoL) in the FUJI cohort. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):5025-5025.
- PROfound** Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Roubaud G, Özgüroğlu M, Kang J, Burgents J, Gresty C, Corcoran C, Adelman CA, de

	Bono J; PROfound Trial Investigators. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2020.
Robins 1991	Robins J, Tsiatis A. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. <i>Communications in Statistics - Theory and Methods</i> 1991, 20 (8), 2609-31.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
TOPARP-B	Mateo J, Porta N, Bianchini D, McGovern U, Elliott T, Jones R, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial <i>The Lancet Oncology</i> 2020 21 (1), 162-174,
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Yadav 2017	Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, et al. (177)Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging.</i> 2017;44(1):81-91.
72/2021/DGL	Zarządzenie Nr 72/2021/DGL z dnia 21 kwietnia-2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia – tekst ujednoczony
25/2020/DSOZ	Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
70/2021/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 70/2021/DSOZ z dnia 16 kwietnia 2021 r. w sprawie warunków umów o udzielanie onkologicznych świadczeń kompleksowych leczenie szpitalne