



IGNORANTIA NOCET

Orgovyx[®] (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.0

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

Przygotowano dla:
ACCORD Sp. z o. o.

Warszawa, 08.03.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	17
2. Strategia analityczna.....	19
3. Perspektywa	20
4. Technika analityczna.....	21
5. Modelowanie.....	22
5.1. Struktura modelu.....	22
5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	27
5.3. Jakość życia w modelu.....	49
5.4. Horyzont czasowy w modelu	52
5.5. Dyskontowanie.....	54
6. Analiza kosztów.....	55
6.1. Koszt leków.....	55
6.1.1. Dawkowanie leków.....	56
6.1.2. Ceny leków	60
6.2. Koszt kolejnych linii leczenia	68
6.2.1. Koszt leków stosowanych w stanie nmCRPC.....	69
6.2.2. Koszt leków stosowanych w stanie mCRPC.....	70
6.3. Koszty przepisania i podania leków.....	72

6.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	73
6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	78
6.6. Koszty leczenia MACE	79
6.6.1. Koszty zawału mięśnia sercowego	80
6.6.2. Koszty udaru mózgu (niedokrwiennego i krwotocznego)	83
6.6.3. Inne poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe.....	86
6.6.4. Podsumowanie kosztów zdarzeń sercowo-naczyniowych	88
6.7. Koszt leczenia paliatywnego	90
6.8. Podsumowanie kosztów różniący.....	91
7. Założenia i dane wejściowe	93
8. Wyniki analizy	101
8.1. Analiza kosztów-użyteczności	101
8.2. Analiza minimalizacji kosztów	103
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	105
9.1. Analiza wartości skrajnych	105
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	128
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	129
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	130
11. Walidacja modelu	134
11.1. Walidacja wewnętrzna.....	134
11.2. Walidacja konwergencji.....	138
11.3. Walidacja zewnętrzna	138

12. Ograniczenia.....	139
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	141
14. Dyskusja	143
15. Załączniki	144
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	144
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	144
15.1.2. Strategia wyszukiwania	144
15.1.3. Selekcja badań.....	145
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeгляdu systematycznego i włączone do analizy	147
15.1.5. Kryteria włączenia (rozszerzone) i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych.....	147
15.1.6. Strategia wyszukiwania - rozszerzone kryteria włączenia.....	148
15.1.7. Selekcja badań – rozszerzone kryteria włączenia	148
15.1.8. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeгляdu systematycznego i włączone do analizy – rozszerzone kryteria włączenia.....	150
15.1.9. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	150
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	153
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	153
15.2.2. Strategia wyszukiwania	154
15.2.3. Selekcja badań.....	155

15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	157
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	157
15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	158
16. Spis tabel	161
17. Spis rysunków	167
18. Bibliografia.....	169

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABI	abirateron
ADT	ang. <i>androgen deprivation therapy</i> – terapia deprivacji androgenów
AE	Analiza ekonomiczna
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AICc	ang. <i>corrected Akaike information criterion</i> – skorygowane kryterium informacyjne Akaike
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	apalutamid
ARI	ang. <i>androgen-receptor inhibitor</i> – inhibitor receptora androgenowego
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BIC	bikalutamid
BOW	ang. <i>bowel symptoms</i> – objawy jelitowe
BR	ang. <i>biochemical recurrence</i> – nawrót biochemiczny
BSA	ang. <i>body surface area</i> – powierzchnia ciała
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CMA	ang. <i>cost-minimization analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CRPC	ang. <i>castration resistant prostate cancer</i> – rak gruczołu krokowego oporny na kastrację
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	Cena zbytu netto
DAR	darolutamid
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
DEG	degareliks
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOC	docetaksel
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENZ	enzalutamid

Skrót	Rozwinięcie
EORTC QLQ-PR25	skala oceniająca aktywność seksualną oraz objawy związane z leczeniem hormonalnym
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> – Raport EMA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-VAS	ang. <i>Euroqol-Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D
GID	ang. <i>guidance in development</i> – wytyczne w trakcie opracowywania
GnRH	ang. <i>gonadotrophin releasing hormone</i> – gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropiny
GOS	goserelina
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik ryzyka
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
HSPC	ang. <i>hormone-sensitive prostate cancer</i> – hormonozależny rak prostaty
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HTR	ang. <i>hormonal treatment-related symptoms</i> – objawy związane z leczeniem hormonalnym
HUI	ang. <i>Health Utilities Index</i> – Kwestionariusz oceny jakości życia
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KAB	kabazytaksel
kBq	Kilobekerel
kg	kilogram
KM	Kaplana-Meiera
LA	ang. <i>locally-advanced</i> – miejscowo zaawansowany
LEU	leuprorelina
LHRH	ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
m ²	metr kwadratowy
MACE	ang. <i>major adverse cardiovascular event</i> – główne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe
mCRPC	ang. <i>metastatic castration resistant prostate cancer</i> – przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację
MFS	ang. <i>metastases-free survival</i> – czas przeżycia wolny od przerzutów
mg	miligram
mHSPC	ang. <i>metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i> – przerzutowy hormonozależny rak prostaty
ml	mililitr
MR	ang. <i>magnetic resonance</i> – rezonans magnetyczny

Skrót	Rozwinięcie
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
nmCRPC	ang. <i>non-metastatic castration resistant prostate cancer</i> – nieprzerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację
OINK	Oddział Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego
OLA	olaparyb
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
OZW	Ostry zespół wieńcowy
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PLN	polski złoty
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PRE	prednizolon
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSA	ang. <i>prostate-specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego
pw	powikłania
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RAD-223	dichlorek radu-223
RCS	ang. <i>Restricred cube spline</i> – sześcienna funkcja sklejana
REL	relugoliks
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SAC	ang. <i>sexual activity</i> – aktywność seksualna
SFU	ang. <i>sexual functioning</i> – funkcjonowanie seksualne
TA	ang. <i>Technology Appraisal</i> – ocena technologii
TK	tomografia komputerowa
TRP	tryptorelina
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URI	ang. <i>urinary symptoms</i> – objawy ze strony układu moczowego
VAT	ang. <i>value-added tax</i> – podatek od wartości dodanej

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce relugoliksu (Orgovyx[®]) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- dorośli mężczyźni z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Obecną drogę podania dostępnych agonistów LHRH oraz antagonistów GnRH stanowią iniekcje o powolnym uwalnianiu, możliwe do wykonania tylko przez pracownika ochrony zdrowia w klinice lub w trybie ambulatoryjnym. Wiąże się to z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia, zwiększonym obciążeniem klinicznym i związanymi z tym kosztami opieki. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z tym leczeniem istnieje potrzeba przerwania terapii, a ustąpienie zdarzeń niepożądanych może potrwać nawet do kilku miesięcy [*ChPL Eligard[®], ChPL Zoladex[®], ChPL Firmagon[®], Crawford 2019*]. ADT stosowana za pomocą iniekcji, w tym agoniści LHRH, mogą ponadto opóźnić powrót testosteronu do normalnego zakresu przez miesiące lub lata po zaprzestaniu leczenia. U części chorych kastracja utrzymuje się przez dłuższy okres czasu, co powoduje przedłużony wpływ na jakość życia, nawet gdy terapia nie jest już wymagana [*Nascimento 2019*]. Odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną mogą stanowić leki z grupy antagonistów GnRH, stosowane doustnie. Leki te, zapewniają szybszą supresję testosteronu i lepszą kontrolę PSA, a także korzystniejszy profil bezpieczeństwa m.in. nie powodują reakcji w miejscu wstrzyknięcia, a ponadto wyniki badań wskazują, że mogą wiązać się z mniejszym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych. Zapewniają także szybszy powrót testosteronu do prawidłowego zakresu po przerwaniu leczenia [*Shore 2020*].

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie

świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie relugoliks porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. leuproreliną, tryptoreliną, gosereliną i degareliksem.

W celu oceny opłacalności stosowania relugoliks względem leuproreliny, tryptoreliny oraz gosereliny wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo z uwagi na wykazanie w *Analizie klinicznej* podobnej skuteczności pomiędzy ocenianą interwencją a degareliksem, zdecydowano o wykonaniu również analizy minimalizacji kosztów, polegającej na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy założeniu braku różnic w wynikach zdrowotnych. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków stosowanych w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, koszty związane z przepisaniem i podaniem leków, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, koszty opieki paliatywnej.

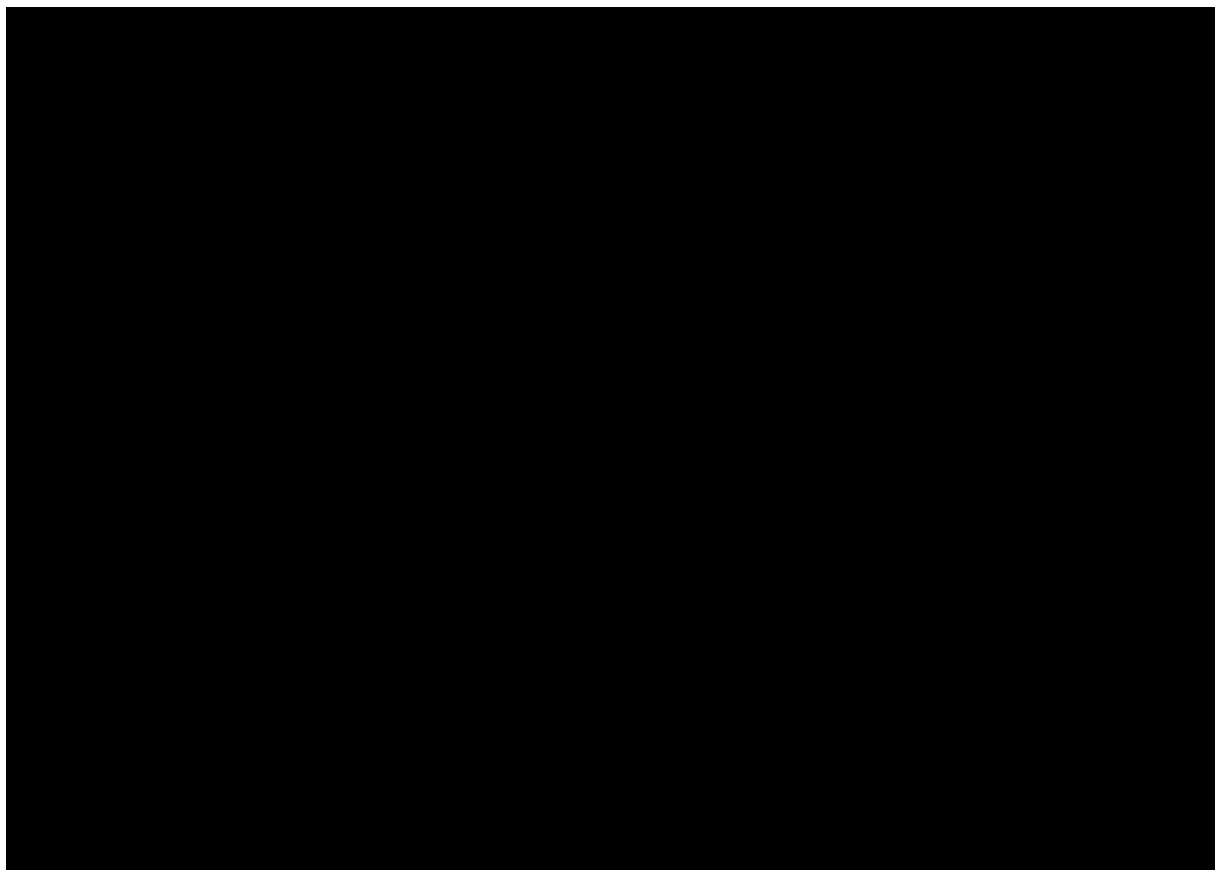
Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

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

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej CUA dla REL vs LEU

Wyniki analizy ekonomicznej



Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania relugoliksu z leuproreliną mają następujące parametry/scenariusze:

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla REL vs TRP

Wyniki analizy ekonomicznej

[Redacted content]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania relugolixu z tryptoreliną mają następujące parametry/scenariusze:

[Redacted list of parameters]

[Redacted text]

[Redacted text]

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla REL vs GOS

Wyniki analizy ekonomicznej

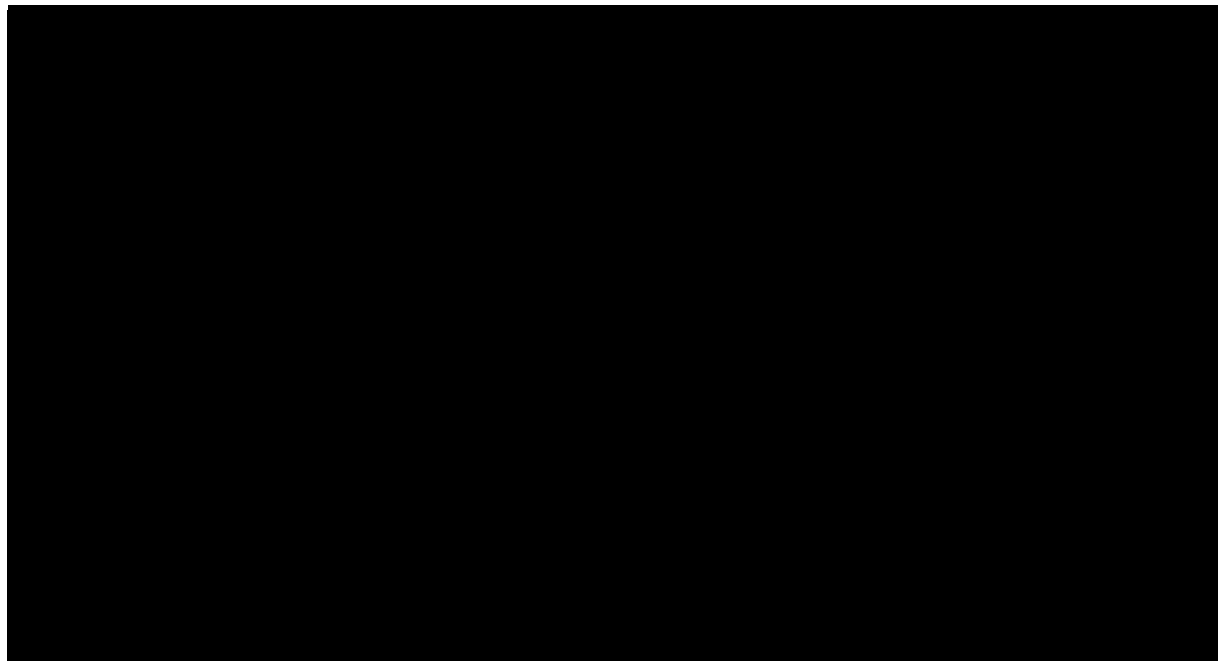
[Redacted content]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania relugolixu z gosereliną mają następujące parametry/scenariusze:

[Redacted list of parameters/scenarios]

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CMA) dla REL vs DEG

Wyniki analizy ekonomicznej



Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania relugoliksu z degareliksem mają następujące parametry/scenariusze:

[Redacted text]

[Redacted text]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie relugoliksu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość w przypadku porównania wnioskowanej technologii z leuproreliną, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność leczenia produktem Orgovyx® względem leuproreliny, [REDACTED] finansowanie relugoliksu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie relugoliksu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu raka gruczołu krokowego oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce relugoliku (Orgovyx[®]) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

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

POPULACJA	<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy na zaawansowaną postać hormonozależnego raka gruczołu krokowego
INTERWENCJA	<ul style="list-style-type: none"> relugoliks (REL)
KOMPARATOR/Y	<ul style="list-style-type: none"> leuprorelina (LEU), tryptorelina (TRP), goserelina (GOS), degareliks (DEG).
WYNIKI	<ul style="list-style-type: none"> koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN) efekty zdrowotne mierzono za pomocą: <ul style="list-style-type: none"> lata życia skorygowane o jakość.

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

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania relugoliksu względem komparatorów stosowanych w Polsce w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*.

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

3. Perspektywa

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

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

4. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane w *Analizie klinicznej* istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a leuproreliną [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej dla powyższych porównań zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Ze względu na wykazanie w ramach *Analizy klinicznej* podobnej skuteczności między REL a DEG w przypadku powyższego porównania zastosowano technikę analityczną **minimalizacji kosztów** (CMA) polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora.

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

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

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 58 642 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **175 926 PLN**.

W przypadku analizy CMA cena zrównująca koszty terapii oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

5. Modelowanie

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

5.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

Populacja chorych w modelu odzwierciedla kohortę z badania klinicznego *HERO* (*Shore 2020, EMA EPAR 2022*) porównującego relugoliks oraz leuprorelinę, obejmującego chorych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego, którzy wymagali co najmniej rocznego leczenia za pomocą deprywacji androgenowej i nie byli kandydatami do leczenia chirurgicznego lub radioterapii z zamiarem wyleczenia. Wiek wejściowy w modelu to [REDACTED]. Określono średnie wartości parametrów związanych z masą ciała oraz powierzchnią ciała w celu uzyskania informacji na temat kosztów stosowania poszczególnych terapii. Początkową charakterystykę chorych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Początkowa charakterystyka chorych w modelu

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość	Źródło
[Redacted]		
Prawdopodobieństwa trafienia do poszczególnych początkowych stanów zdrowia w modelu		
Miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego (chorzy leczeni)	27,0%	Shore 2020
Nawrotowy rak gruczołu krokowego (chorzy leczeni)	41,0%	
Przerzutowy hormonozależny rak gruczołu krokowego (bez kastracji)	32,0%	
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		

Tabela 2. Odsetki chorych z MACE oraz bez MACE uwzględnione w modelu w zależności od początkowego stanu do którego trafia chory

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

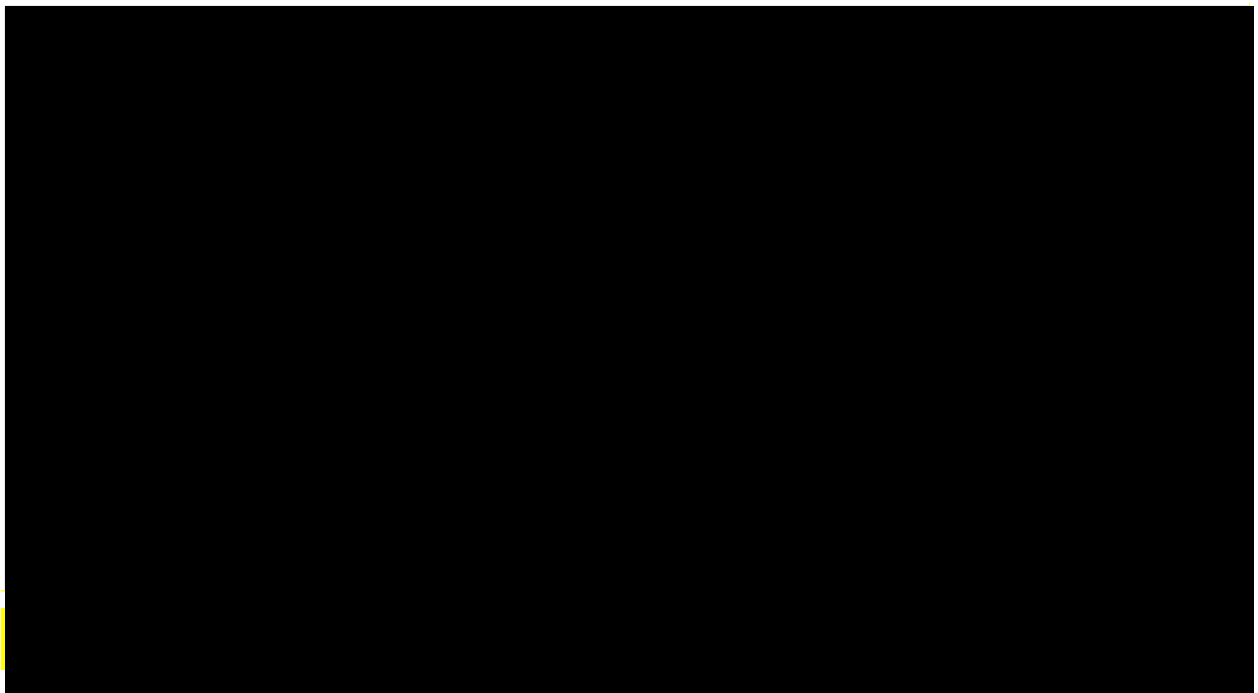
[Redacted text line]

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 3-miesięcznych (co odpowiada długości jednego cyklu w modelu ekonomicznym) w horyzoncie dożywotnim. W modelach Markowa zazwyczaj przyjmuje się założenie, iż przejście z jednego stanu zdrowia do drugiego następuje na początku lub na końcu każdego cyklu. W rzeczywistości jednak zdarzenia, takie jak

progresja choroby albo zgon, mogą nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Ze względu na fakt, iż długość cyklu wynosząca 3 miesiące jest wystarczająco krótkim odstępem czasu między poszczególnymi cyklami uznano, że zastosowanie korekty połowy cyklu nie będzie mieć istotnego wpływu na wyniki analizy. W związku z powyższym odstąpiono od zastosowania korekty połowy cyklu.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

[Redacted text block containing descriptions of states in the model]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.3.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

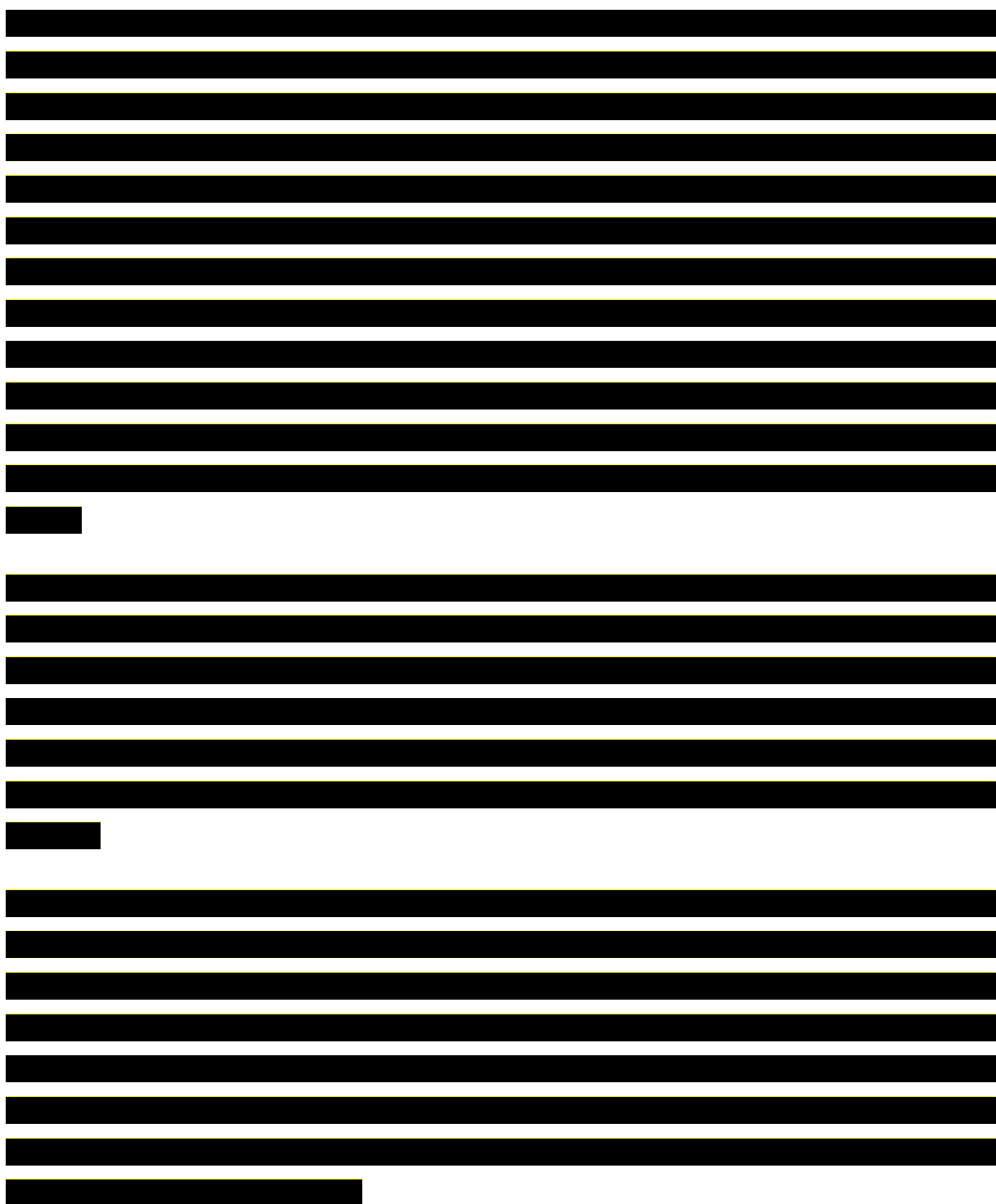
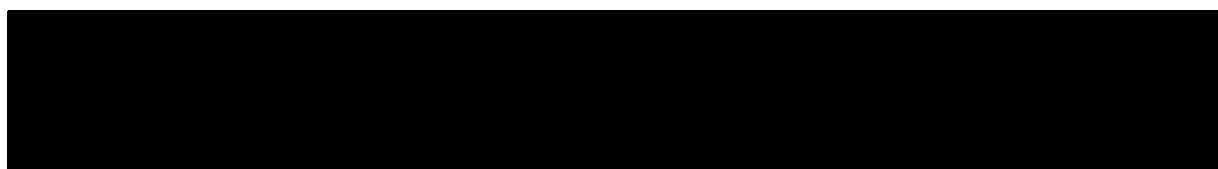


Tabela 3.
Udział poszczególnych MACE uwzględniony w modelu



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Tabela 4.
Wartości RR osiągnięcia trwałej supresji testosteronu

[Redacted table content]

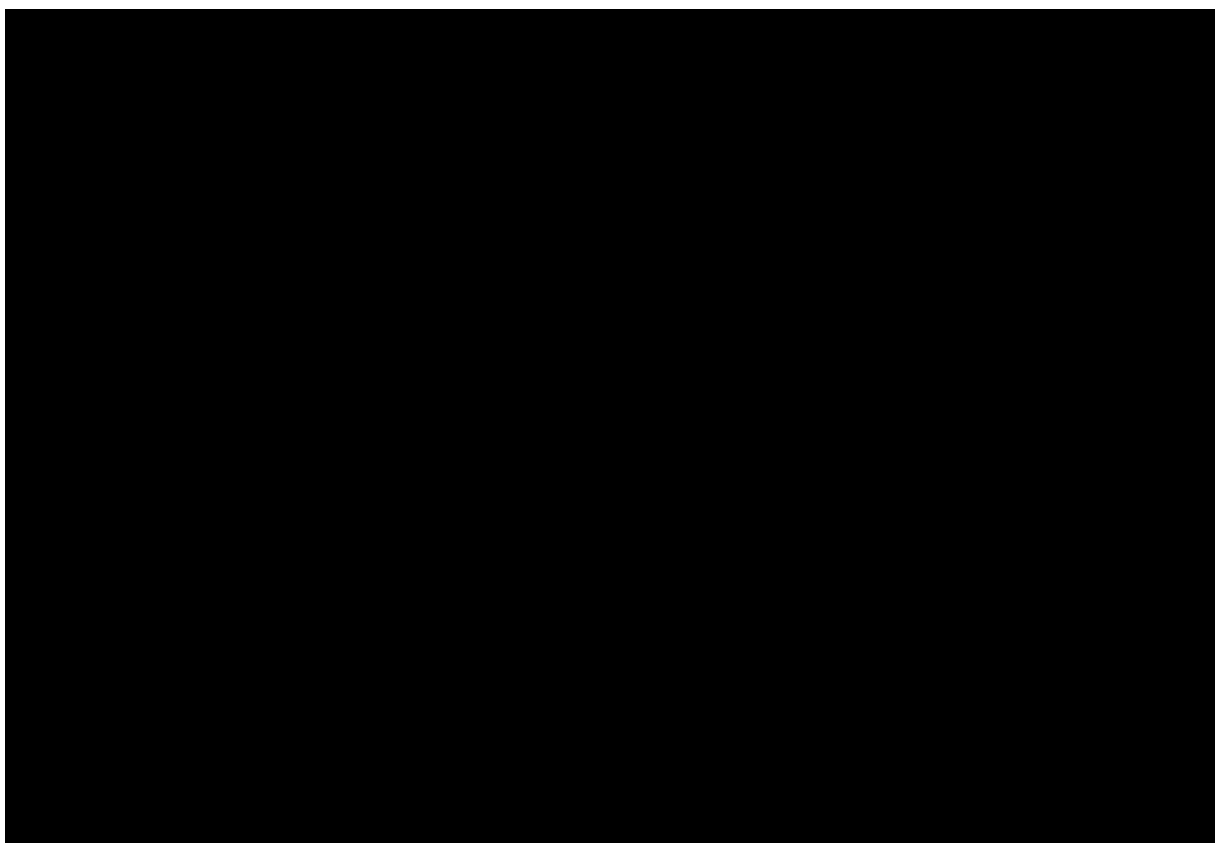


Tabela 5.
Wartości RR uwzględnione w analizie

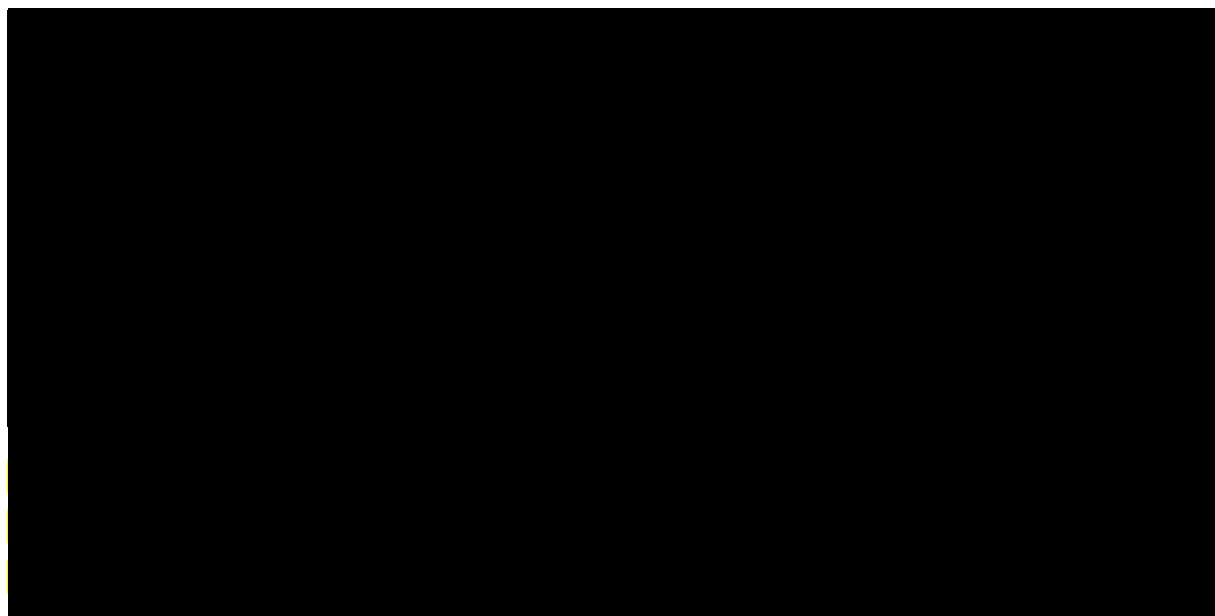
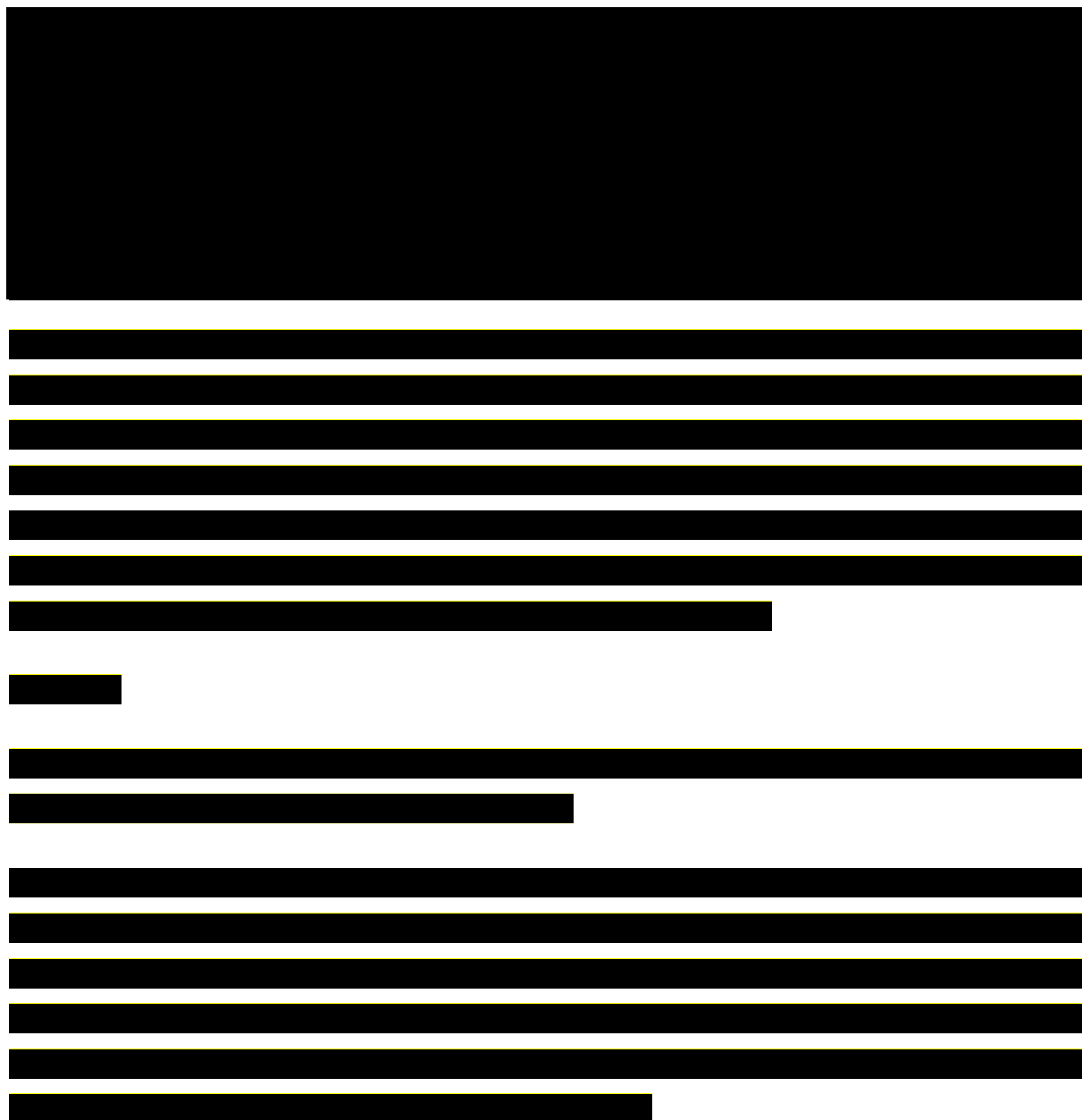
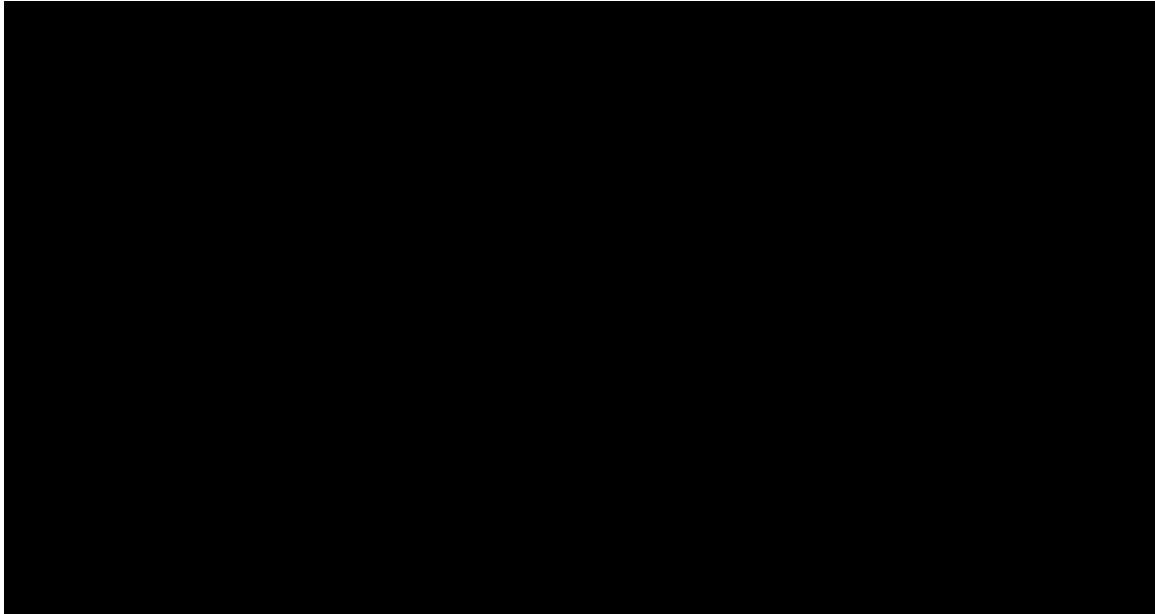


Tabela 6.
Prawdopodobieństwa osiągnięcia trwałej supresji testosteronu uwzględnione w analizie



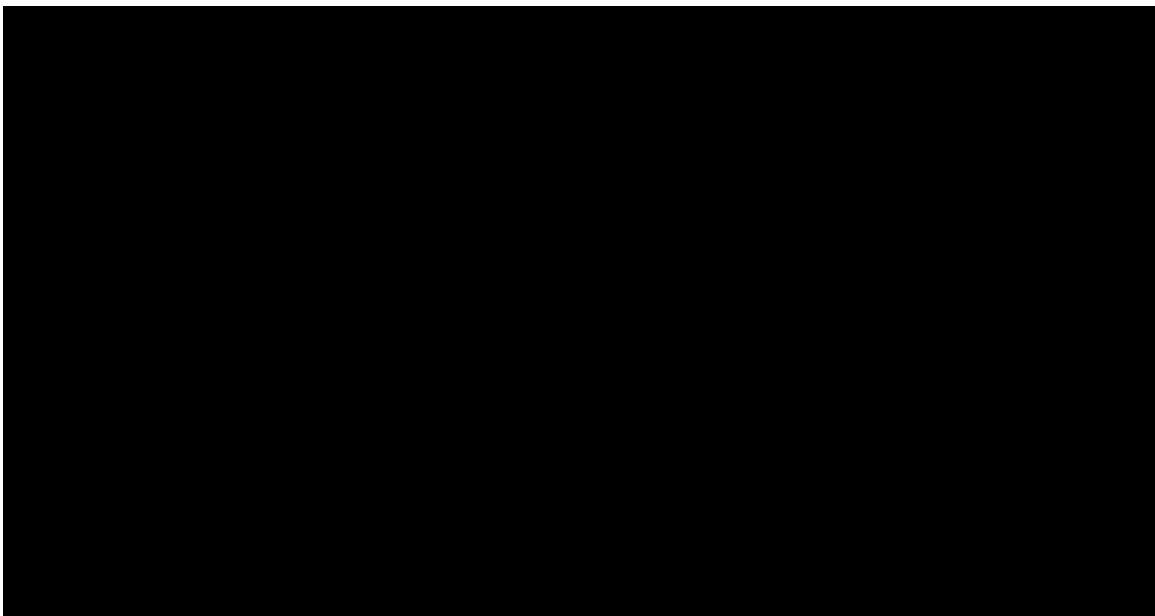
Rysunek 2.

Czas do progresji PSA u chorych bez przerzutów z badania *HERO* – chorzy podzieleni ze względu na kliniczną prezentację choroby

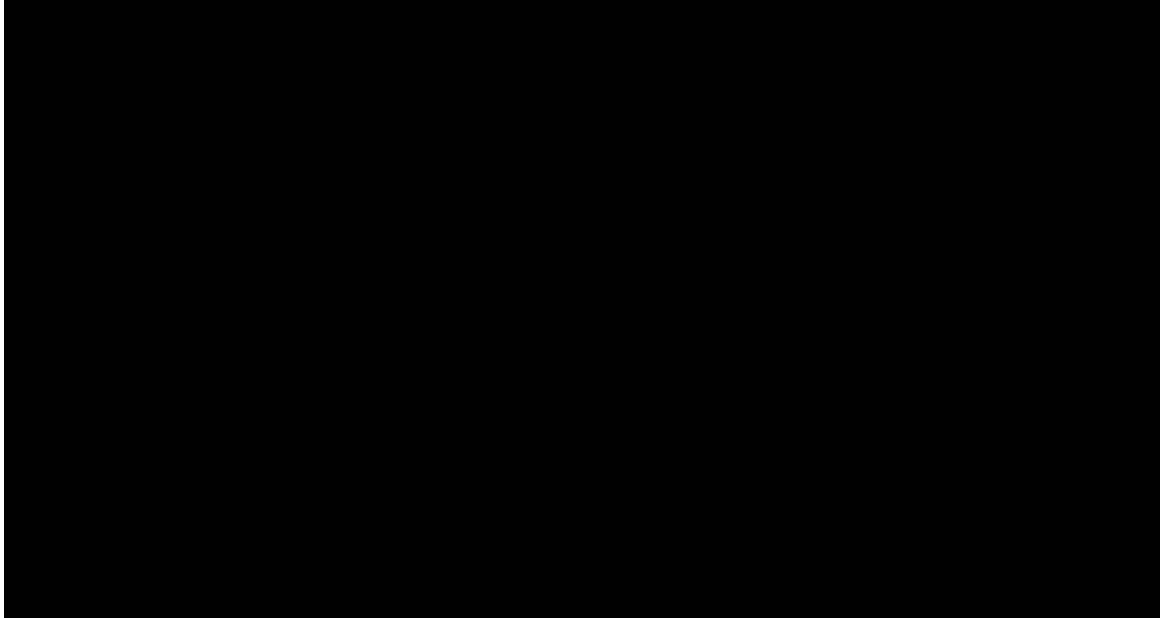


Rysunek 3.

Czas do progresji PSA u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów z badania *HERO* – chorzy podzieleni ze względu na ramię leczenia



Rysunek 4.
Czas do progresji PSA u chorych z nawrotowym rakiem gruczołu krokowego bez
przerzutów z badania HERO – chorzy podzieleni ze względu na ramię leczenia



[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 7.
Oszacowania rocznego oraz miesięcznego prawdopodobieństwa progresji PSA dla chorych z HSPC bez przerzutów leczonych ADT

[Redacted table content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

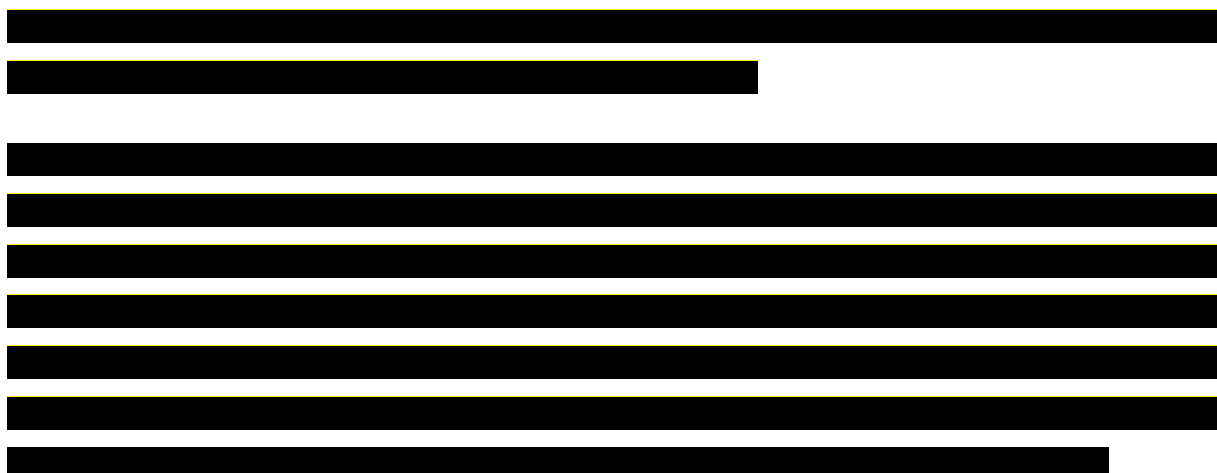
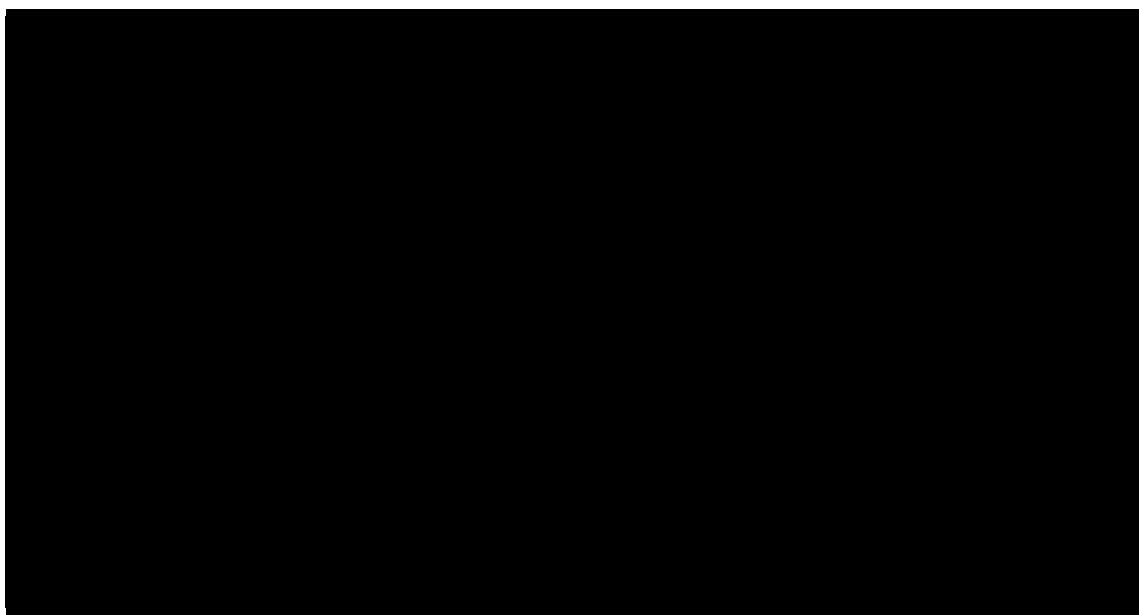
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



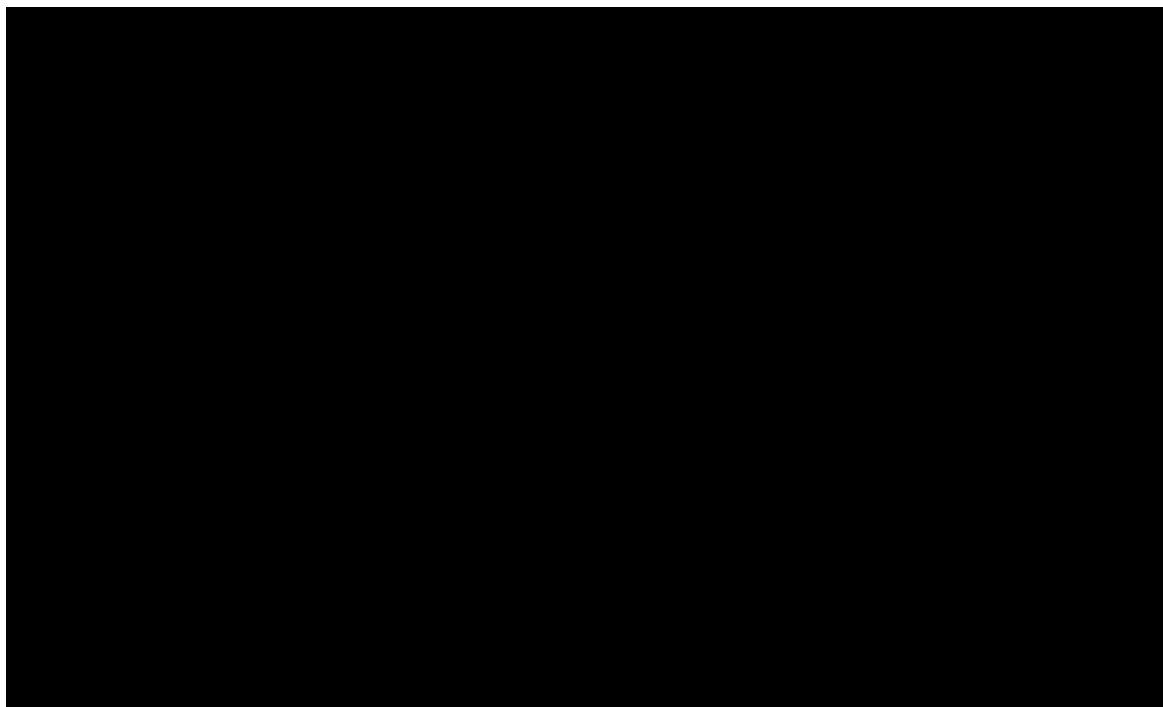
Rysunek 5.
Czas do progresji PSA u chorych z przerzutami z badania *HERO* – chorzy podzieleni ze względu na ramię leczenia





Rysunek 6.

**Czas przeżycia wolny od progresji PSA PFS u chorych z przerzutami z badania *HERO* –
łącznie chorzy z obu ramion leczenia**



Rysunek 7.
Współczynniki ryzyka w zależności od czasu

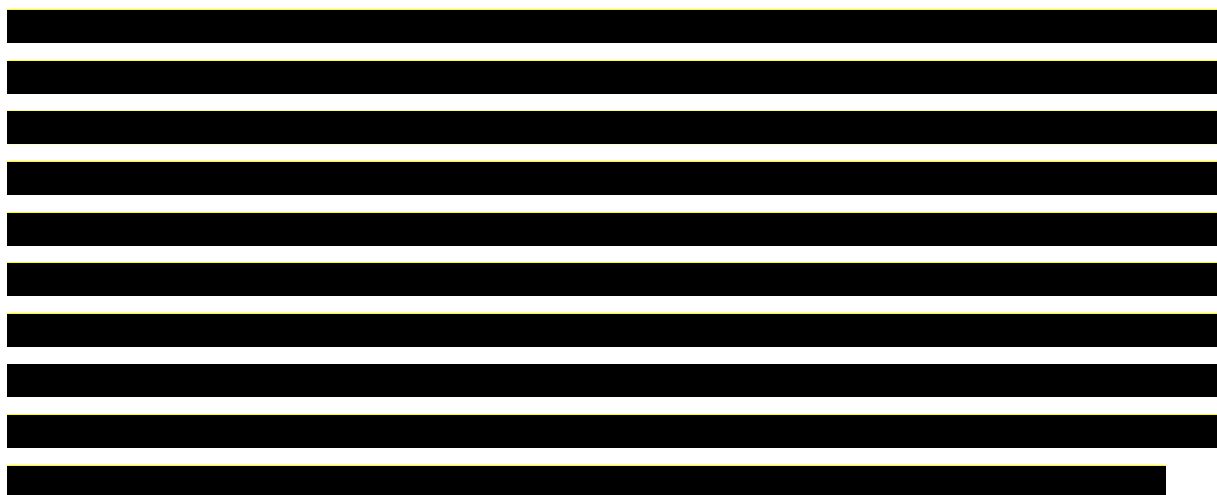
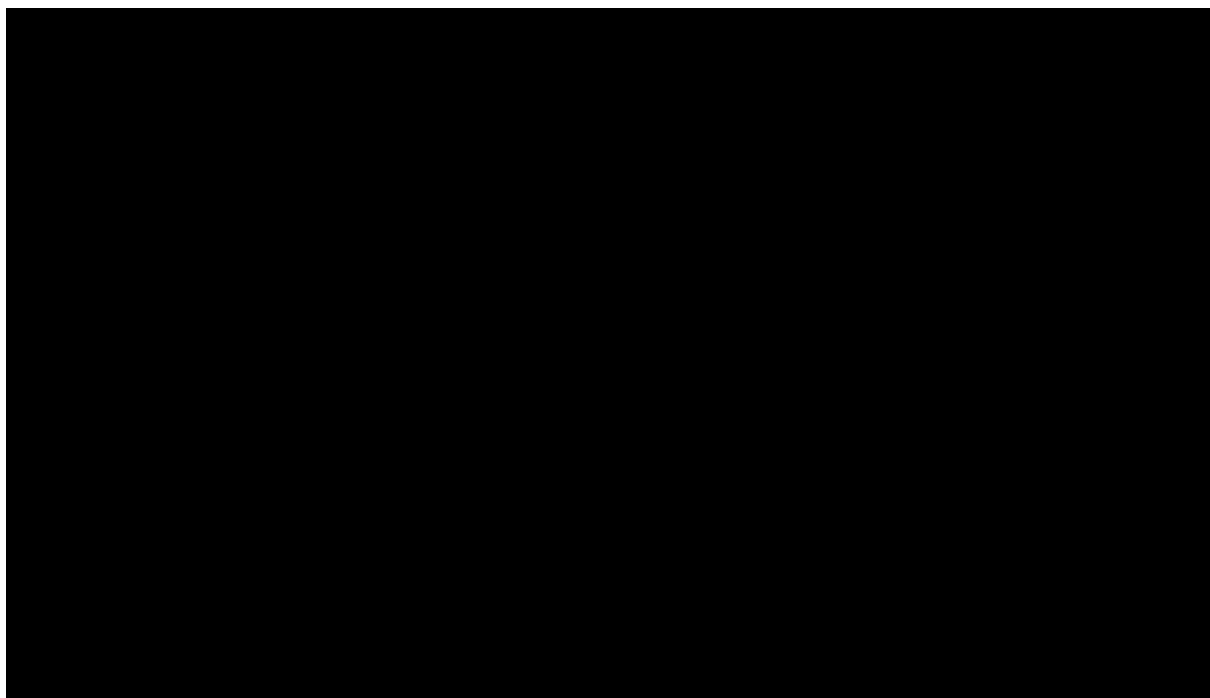
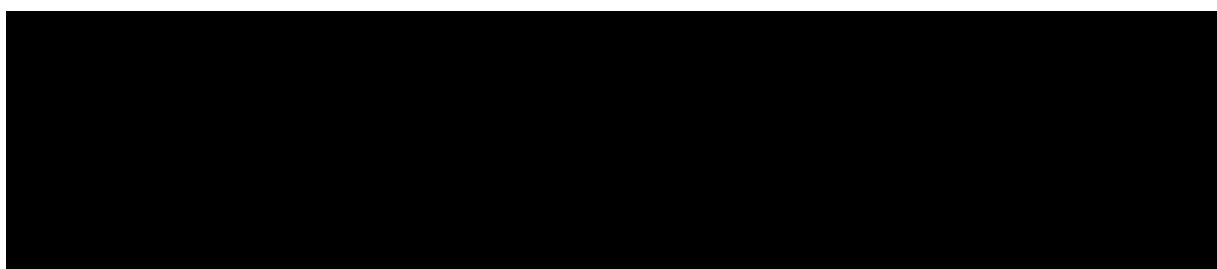
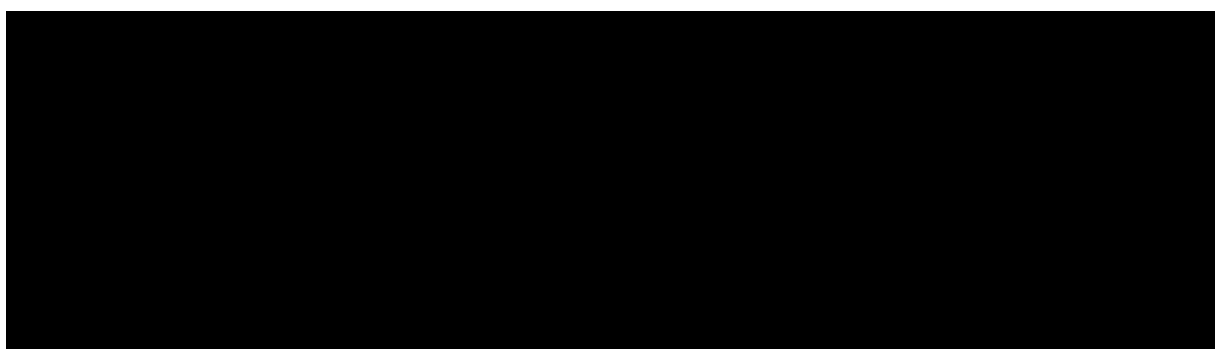
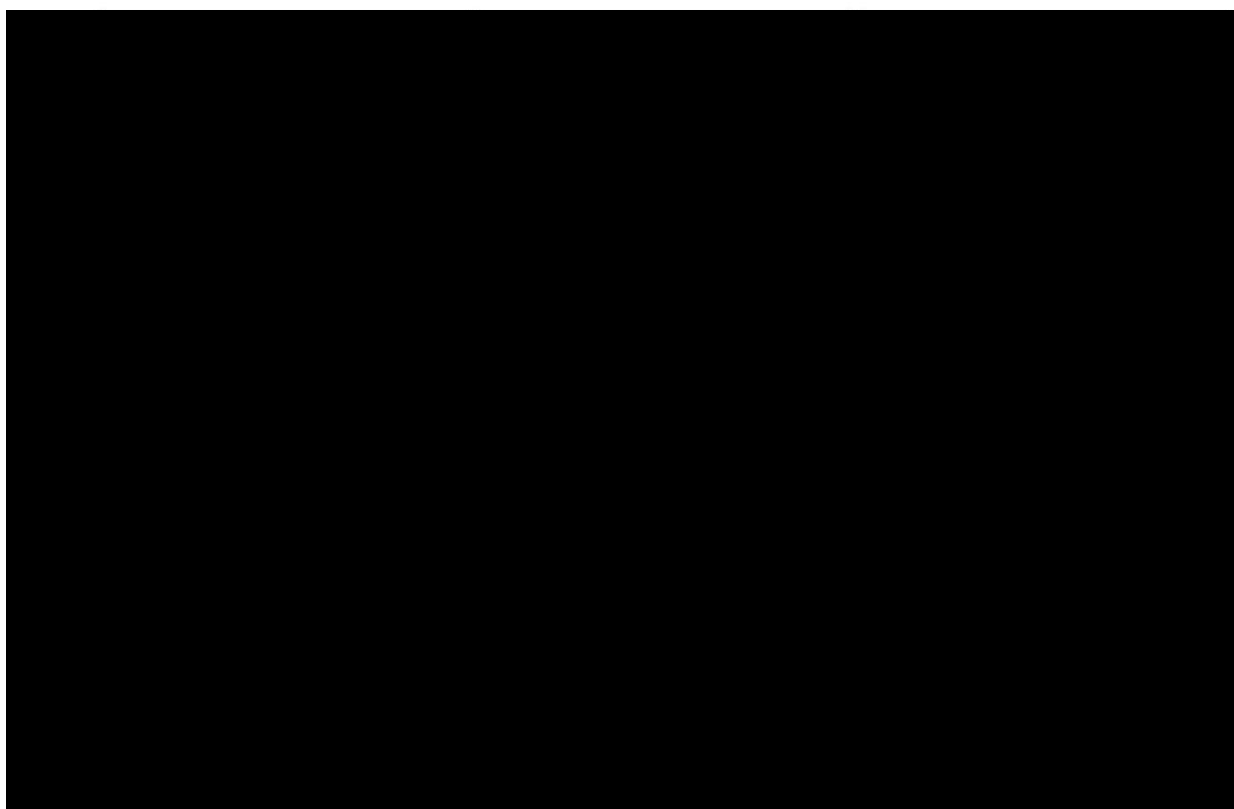


Tabela 8.
**Statystyki dopasowania rozkładów parametrycznych do PSA PFS wśród chorych z
przerzutowym HSPC z badania HERO**



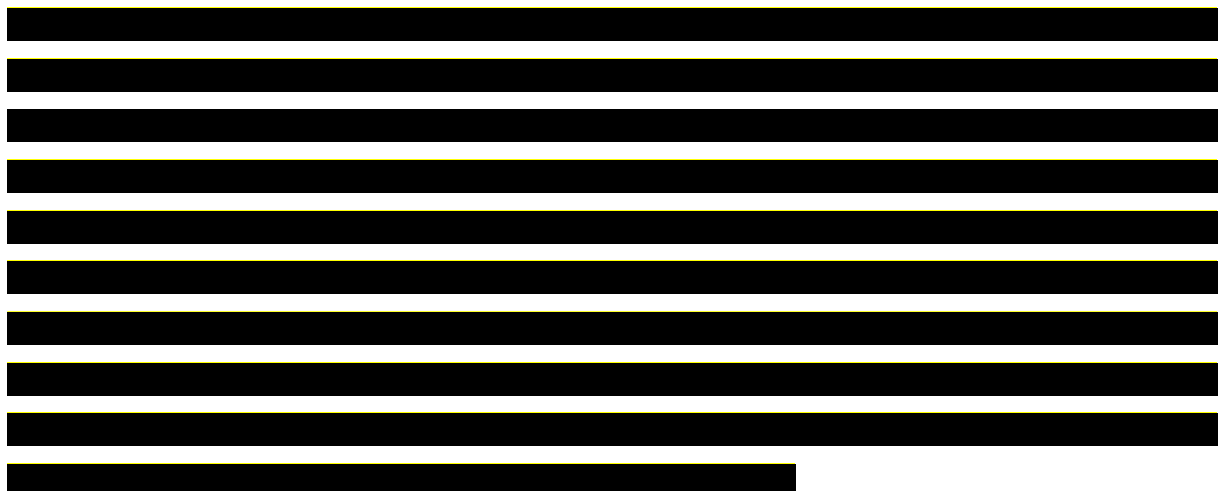
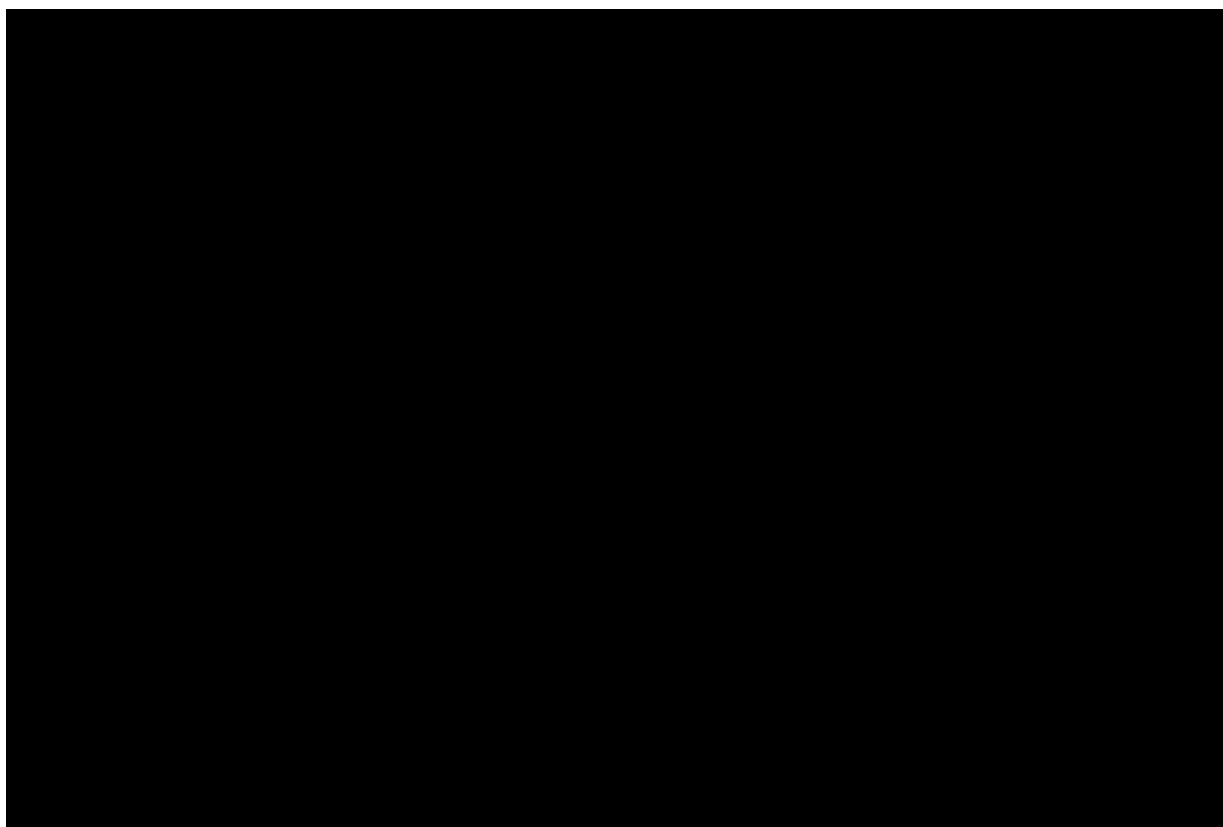


Rysunek 8.
Wizualne porównanie rozkładów parametrycznych z krzywą KM PSA PFS dla chorych z przerzutowym HSPC z badania *HERO*





Rysunek 9.
Prognozy długoterminowe oparte na rozkładach parametrycznych PSA PFS dla chorych z przerzutowym HSPC z badania *HERO*



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

Rysunek 10.

Krzywa KM dla punktu końcowego MFS dla chorych z ramienia placebo z badania SPARTAN

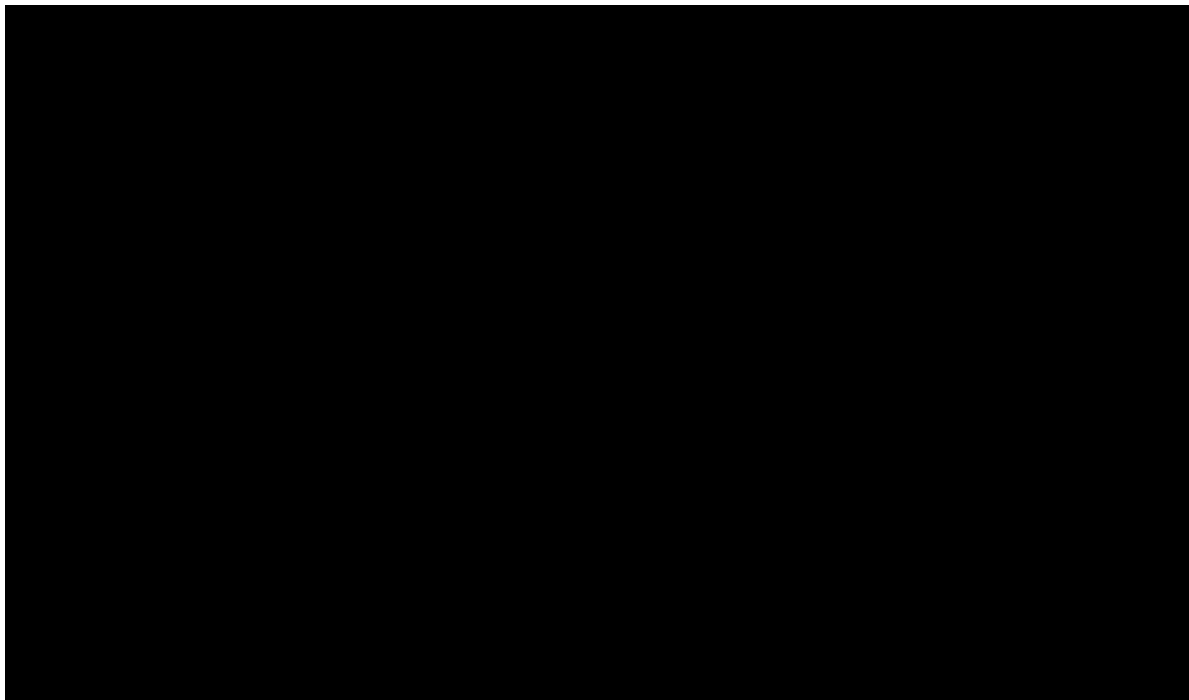
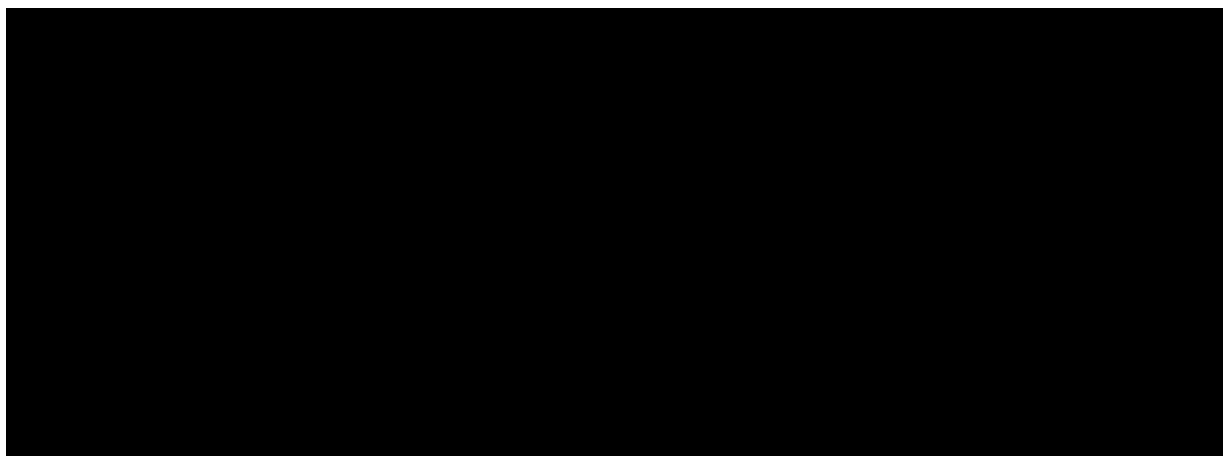


Tabela 9.

Statystyki dopasowania dla parametrycznych rozkładów dopasowanych do MFS dla chorych z ramienia placebo z badania SPARTAN





Rysunek 11.
Wizualne porównanie rozkładów parametrycznych z krzywą KM MFS dla chorych z ramienia placebo z badania SPARTAN

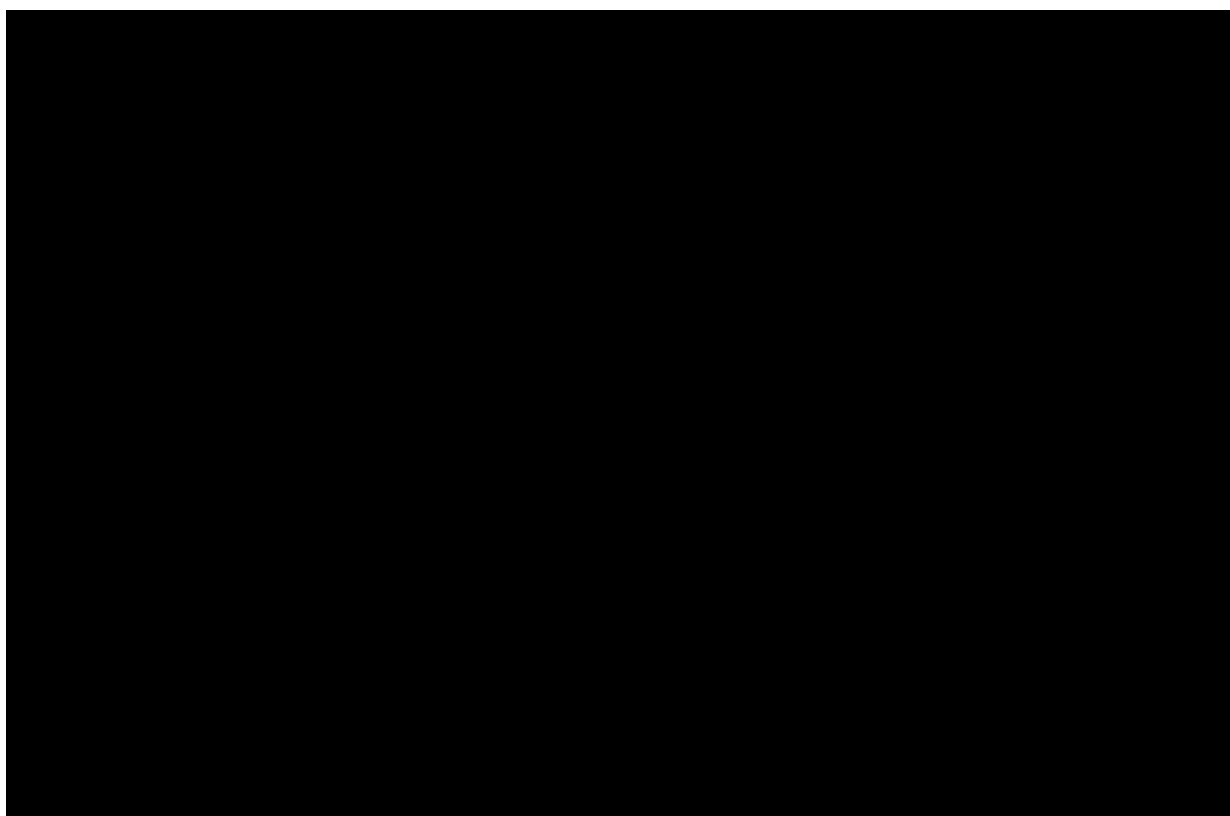
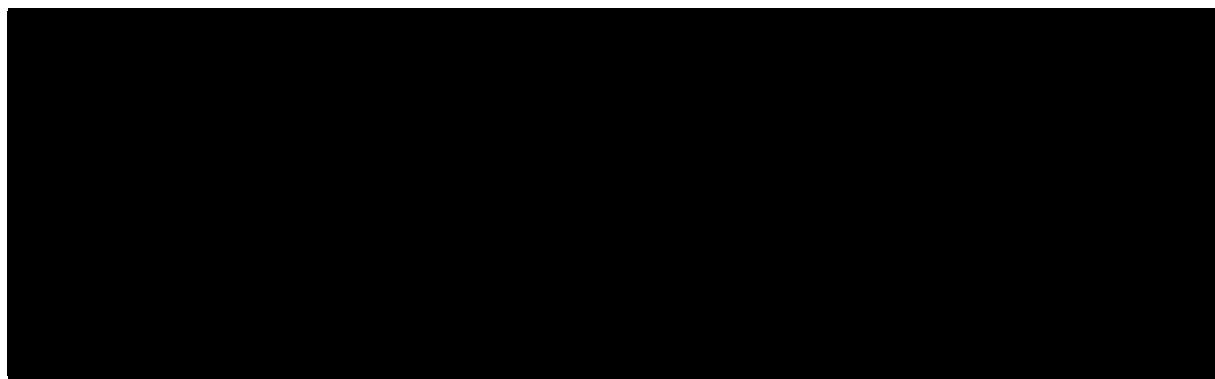




Tabela 10.
Współczynniki ryzyka (HR) dla punktu końcowego MFS dla chorych stosujących
ARI+ADT w porównaniu z chorymi stosującymi samo ADT







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 12.
Krzywa KM dla punktu końcowego OS dla chorych z ramienia placebo z badania
PREVAIL

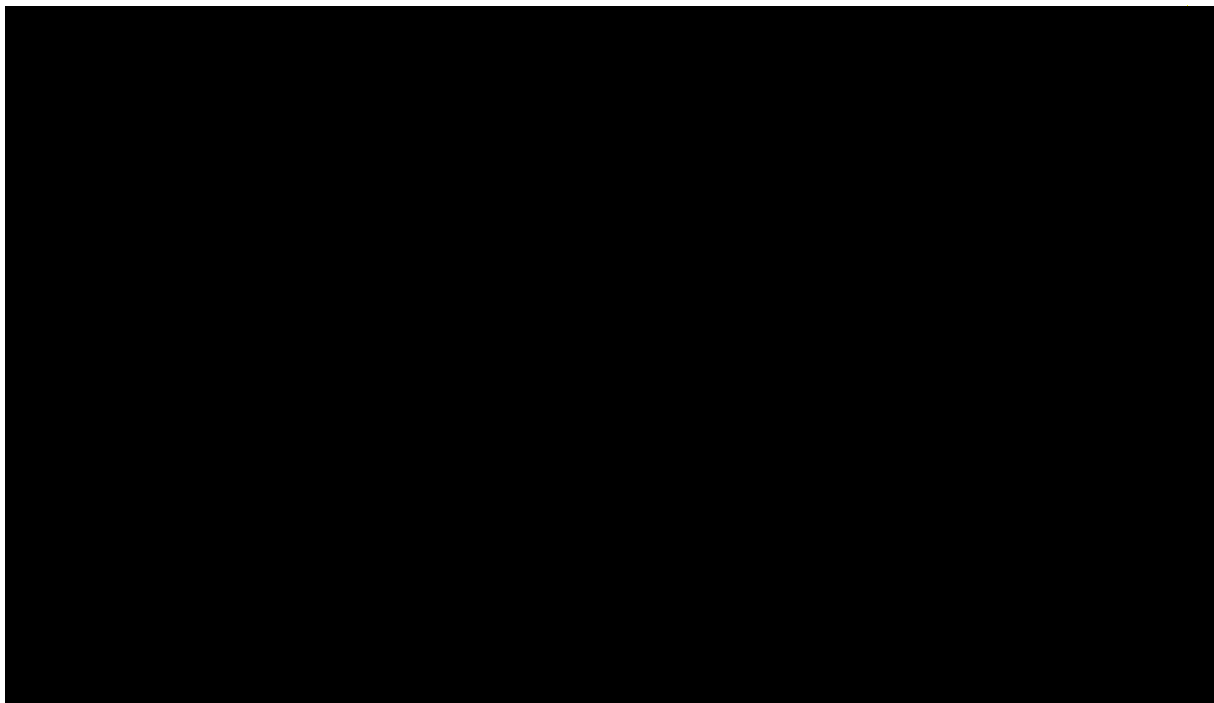
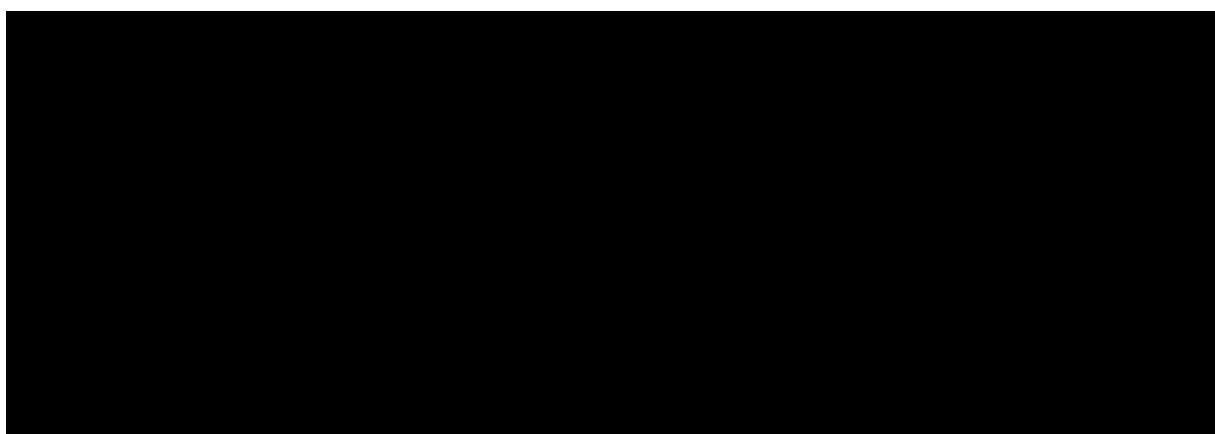
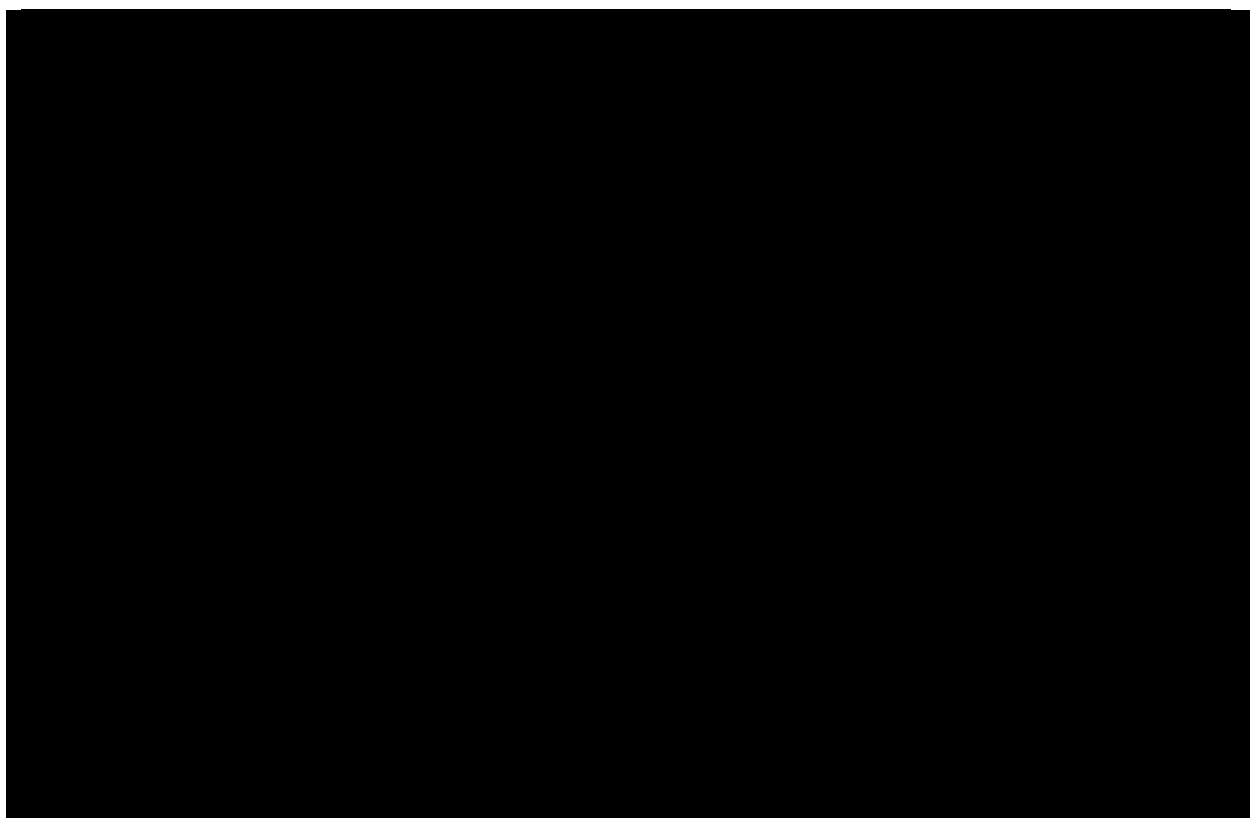


Tabela 11.
Statystyki dopasowania dla parametrycznych rozkładów dopasowanych do OS dla
chorych z ramienia placebo z badania *PREVAIL*



Rysunek 13.
Wizualne porównanie rozkładów parametrycznych z krzywą KM OS dla chorych z ramienia placebo z badania *PREVAIL*



[Redacted text block]

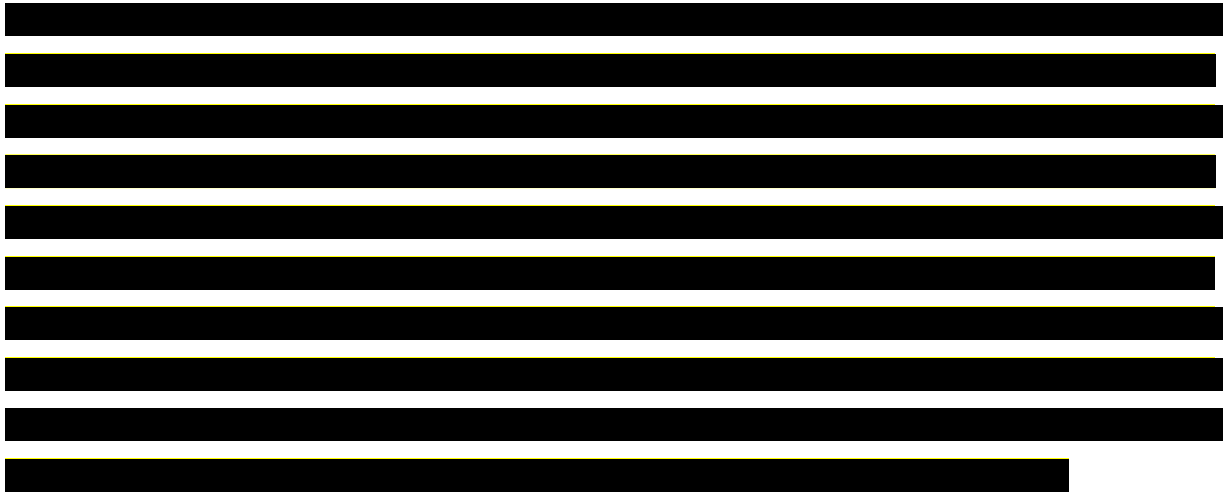
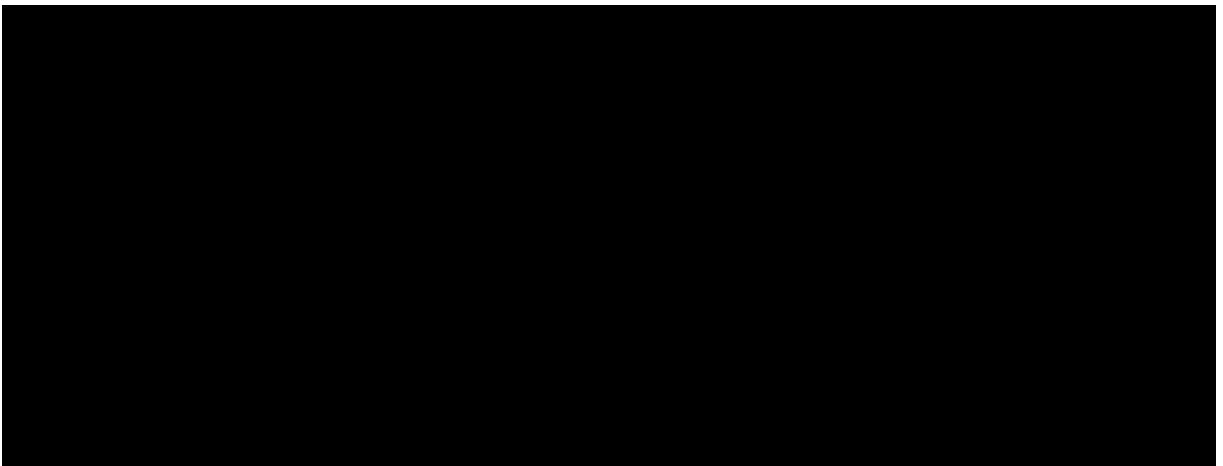


Tabela 12.

Współczynniki ryzyka (HR) dla punktu końcowego OS dla chorych z mCRPC stosujących ARI+ADT lub chemioterapię w skojarzeniu z ADT w porównaniu z chorymi stosującymi samo ADT



W analizie podstawowej sytuacji gdy przeżycie całkowite chorych było wyższe niż w populacji generalnej uwzględniano śmiertelność określoną na podstawie tablic trwania życia publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS), w których przedstawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej w zależności od wieku [*Tablice trwania życia*]. Natomiast w analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie skorygowania śmiertelności o śmiertelność w populacji generalnej.

5.3. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 5.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z

koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

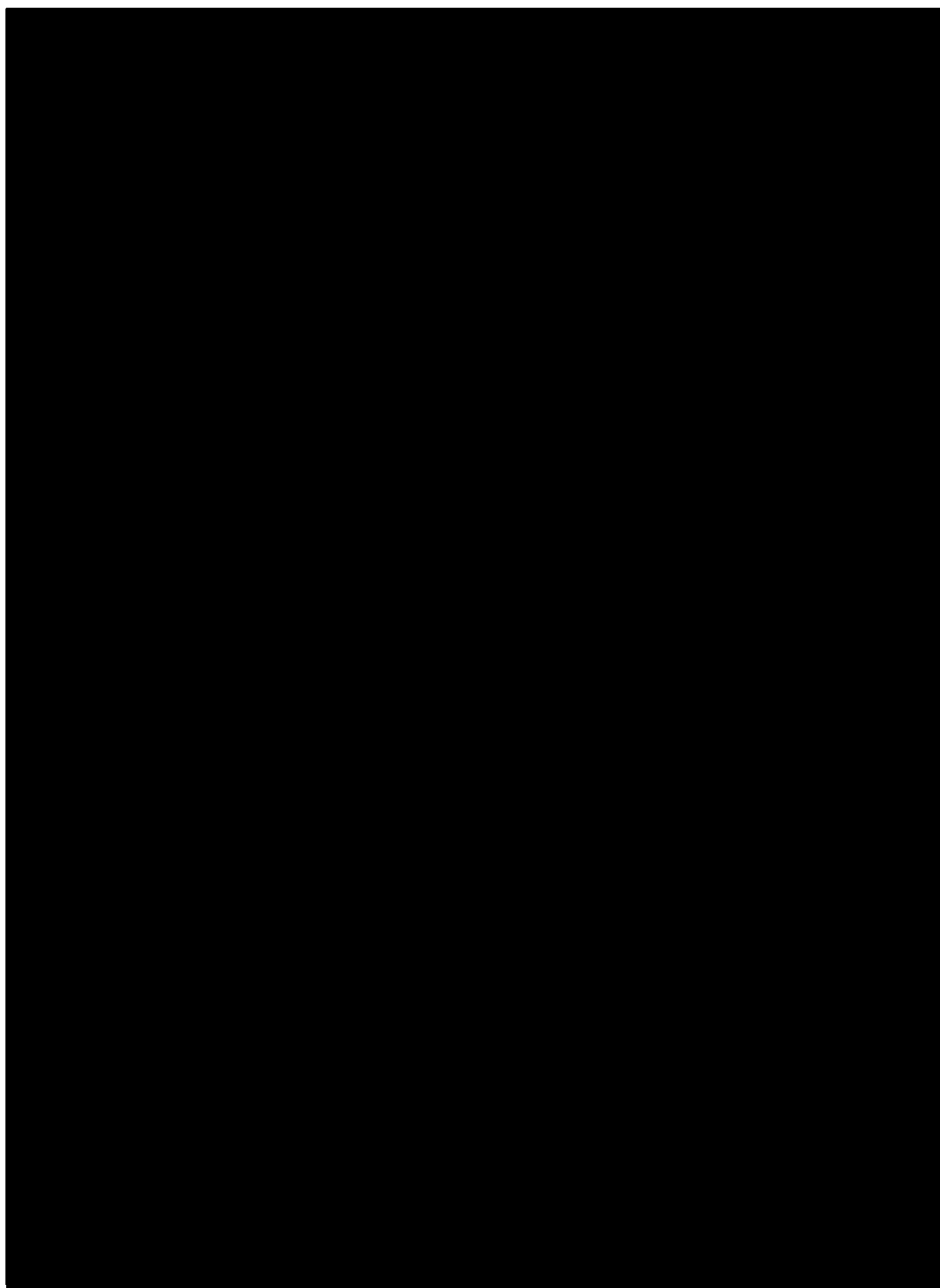
Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisals*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS).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

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

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie publikacji *Lord 2013* oraz *danych dostarczonych przez Wnioskodawcę*. W analizie wrażliwości wykorzystano wartości użyteczności określone w oparciu o dane z badania *HERO* [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych. Dane uwzględnione w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.

Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu



Wartości użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej oraz testowane w ramach analizy wrażliwości przedstawiono również w rozdziale 7.

W modelu uwzględniono również obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych nieprowadzących do śmierci. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 14.

Wartości obniżek użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz nieprowadzących do śmierci MACE

Zdarzenie niepożądane	Wartość obniżki użyteczności	Źródło
Uderzenie gorąca	0,00	NICE TA712
Zmęczenie	-0,13	Lloyd 2006, Nafees 2008, Swinburn 2010
Artralgia	-0,07	Doyle 2008
Nadciśnienie tętnicze	-0,15	Swinburn 2010
Zawał mięśnia sercowego	-0,09	NICE TA404
Udar mózgu	-0,09	
Inne nieprowadzące do śmierci MACE	-0,09	

Wartości użyteczności w populacji generalnej mężczyzn w Polsce pochodzą z publikacji *Golicki 2021*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.

Wartości użyteczności w populacji generalnej mężczyzn

Autor badania i rok publikacji	Metoda pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Mężczyźni	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2021</i>	EQ-5D-5L	45-54	0,947	295
		55-64	0,890	379
		65-74	0,880	228
		≥75	0,780	100

5.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii

medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W ramach niniejszej analizy horyzont czasowy został określony jako [REDACTED]. W analizie wrażliwości testowano wartości arbitralne dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku.

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

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

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

Podsumowując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie

analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

5.5. Dyskontowanie

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

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

6. Analiza kosztów

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

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

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

- koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- koszty opieki paliatywnej.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

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

6.1. Koszt leków

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

6.1.1. Dawkowanie leków

PIERWSZA LINIA LECZENIA

Relugoliks (REL)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Orgovyx®* określono, że w leczeniu zaawansowanej postaci hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn relugoliks podawany jest w jednorazowej dawce nasycającej 360 mg (trzy tabletki) w pierwszym dniu, a następnie 120 mg (jedna tabletka) raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.

Leuprorelina (LEU)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Eligard®* określono, że w leczeniu zaawansowanej postaci hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego leuprorelinę stosuje się w postaci podskórnego wstrzyknięcia co trzy lub sześć miesięcy (w zależności od dawki 22,5/45 mg).

Tryptorelina (TRP)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Diphereline SR®* określono, że w leczeniu raka gruczołu krokowego oraz raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami tryptorelina podawana jest w jednym wstrzyknięciu domięśniowym (11,25 mg) co 3 miesiące.

Goserelina (GOS)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Reseligo®* określono, że w leczeniu raka gruczołu krokowego goserelinę (3,6 mg) w postaci implantu podaje się podskórnym w przednią ścianę brzucha co 28 dni.

Degareliks (DEG)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Firmagon®* określono, że w leczeniu dorosłych pacjentów płci męskiej z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego degareliks podawany jest w dwóch wstrzyknięciach podskórnych w ramach dawki początkowej (2 x 120 mg). Dawka podtrzymująca wynosi 80 mg w jednym wstrzyknięciu

podskórnym i podawana jest raz w miesiącu, pierwszą dawkę podtrzymującą należy przyjąć miesiąc po otrzymaniu dawki początkowej.

Bikalutamid (BIC)

Zgodnie z *ChPL Binabic[®]* wskazany jest w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego w połączeniu z analogami LHRH lub kastracją chirurgiczną. Dawkowanie bikalutamidu wynosi 50 mg, przyjmowane raz dziennie przez siedem dni.

KOLEJNE LINIE LECZENIA

Apalutamid (APA)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Erleada[®]* określono, że w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem przerzutów oraz w leczeniu raka gruczoły krokowego z przerzutami, wrażliwego na hormony w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, apalutamid w postaci tabletek podaje się raz dziennie w dawce 240 mg (cztery tabletki po 60 mg). U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego gonadotropiny.

Enzalutamid (ENZ)

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Xtandi[®]* enzalutamid stosowany jest w:

- leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn w połączeniu z leczeniem deprivacją androgenów;
- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów;
- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka 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;
- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.

Zalecana dawka enzalutamidu wynosi 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący.

Darolutamid (DAR)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Nubeqa®* określono, że w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów darolutamid stosowany jest doustnie w postaci tabletek. Zalecana dawka to 600 mg (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane dwa razy na dobę co stanowi równoważność całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg. U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący.

Abirateron (ABI)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Abiraterone Sandoz®* określono, że abirateron stosowany jest m.in. w leczeniu:

- opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;
- mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

Abirateron stosowany jest w postaci tabletek w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem. Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg lub dwie tabletki 500 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. W leczeniu mCRPC abirateron stosuje się w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.

Docetaksel (DOC)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Docetaxel-Ebewe®* określono, że w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami docetaksel stosowany jest w postaci infuzji dożylnych raz na trzy tygodnie. Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² powierzchni ciała.

Kabazytaksel (KAB)

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma*® kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Zalecana dawka produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma wynosi 25 mg/m² powierzchni ciała, podawana w 1-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg, podawanym codziennie podczas leczenia.

Olaparyb (OLA)

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia raka gruczołu krokowego* lek Lynparza stosuje się w monoterapii (za wyjątkiem leczenia skojarzonego z analogiem lub antagonistą LHRH) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC). Zalecana dawka produktu Lynparza wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg.

Dichlorek radu-223 (RAD-223)

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Xofigo*® dichlorek radu-223 stosowany jest w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC. Dawka wynosi 55 kBq na kilogram masy ciała, podawana w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 16.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja	Dawka (mg)	Częstość stosowania
Relugoliks	360 mg – dawka początkowa, 120 mg – dawka podtrzymująca	Raz dziennie
Leuprorelina	45 mg	Raz na 6 miesięcy
	22,5 mg	Raz na 3 miesiące
Tryptorelina	11,25 mg	Raz na 3 miesiące
Goserelina	3,6 mg	Raz na 28 dni

Substancja	Dawka (mg)	Częstość stosowania
Degareliks	240 mg – dawka początkowa, 80 mg – dawka podtrzymująca	Raz na miesiąc
Bikalutamid	50 mg	Raz dziennie
Apalutamid	240 mg	Raz dziennie
Enzalutamid	160 mg	Raz dziennie
Darolutamid	1 200 mg	Raz dziennie
Abirateron	1 000 mg	Raz dziennie
Prednizolon	10 mg	Raz dziennie
Docetaksel	75 mg/m ²	Raz na 3 tygodnie
Kabazytaksel	25 mg/m ²	Raz na 3 tygodnie
Olaparyb	600 mg	Raz dziennie
Dichlorek radu-223	0,055 mg/kg	Raz na 4 tygodnie, maksymalnie 6 podań

6.1.2. Ceny leków

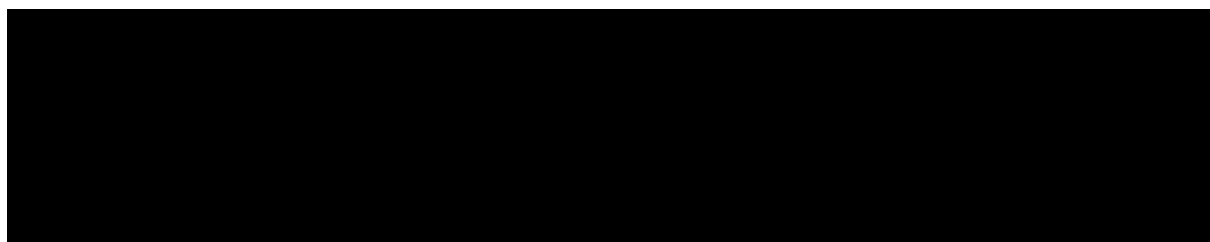
PIERWSZA LINIA LECZENIA

Relugoliks

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 17.
Ceny wnioskowanej technologii uwzględnione w analizie (PLN)



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

KOLEJNE LINIE LECZENIA

[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]

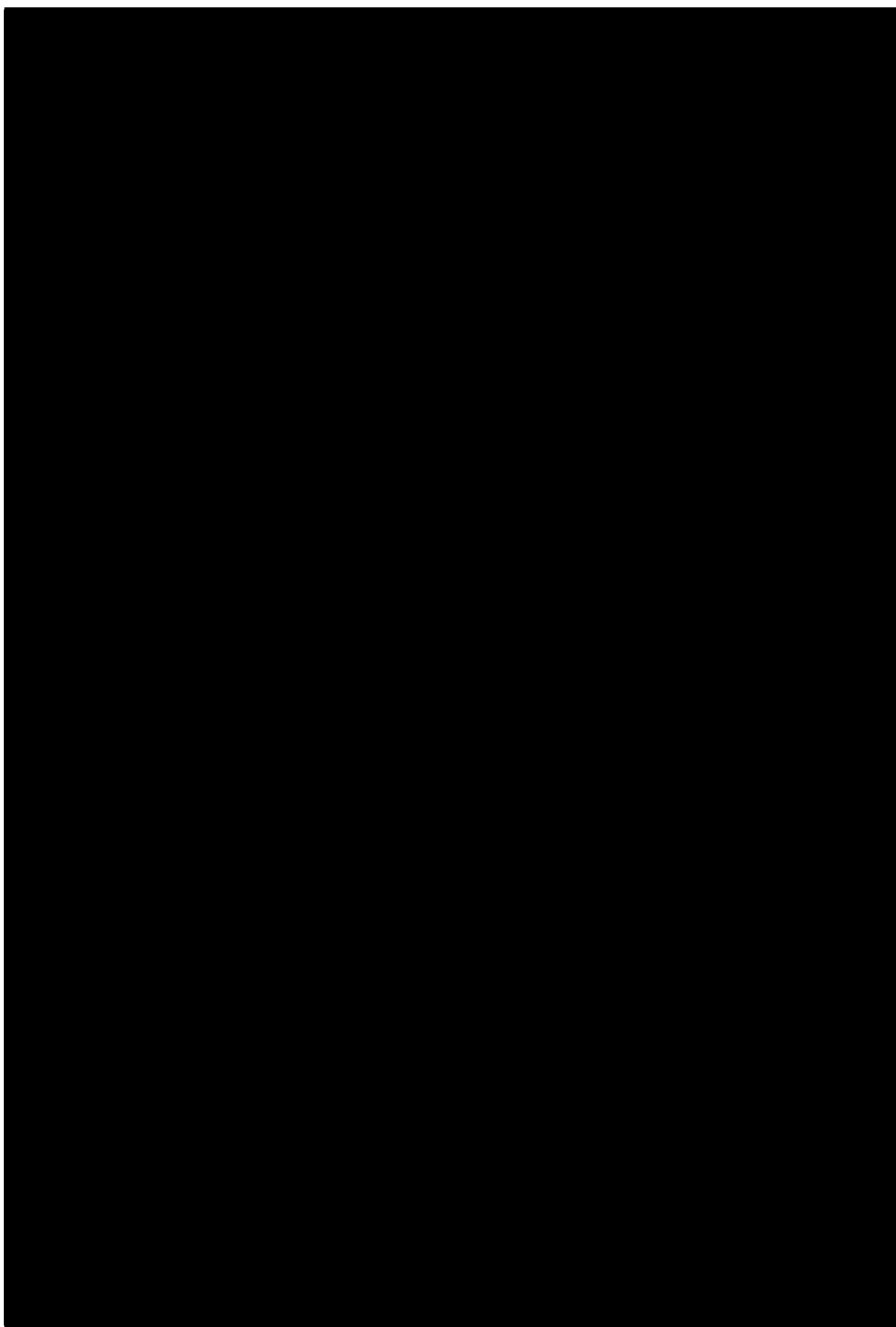
[Redacted]

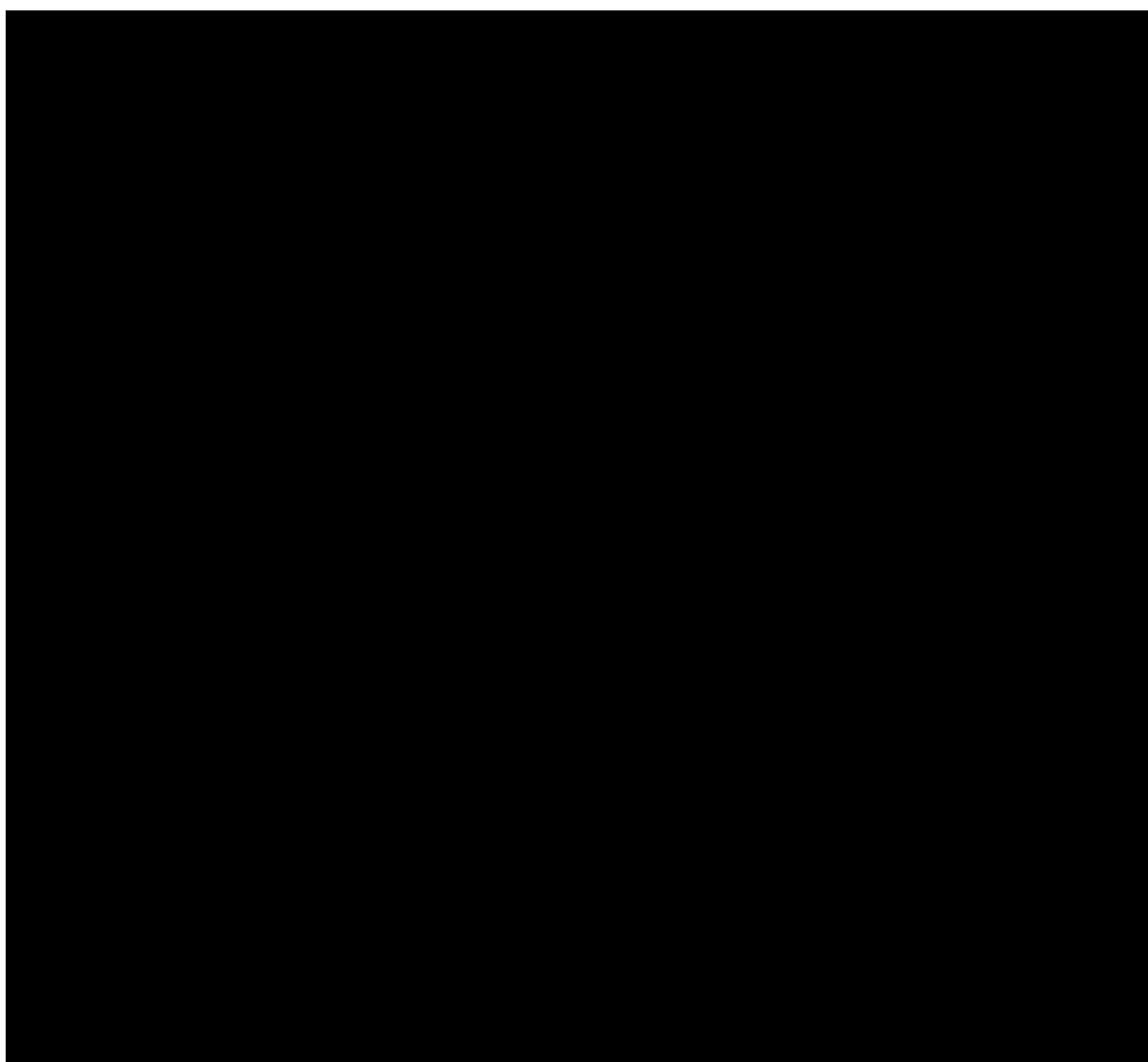
[Redacted]

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 18.
Ceny leków uwzględnione w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości (PLN)

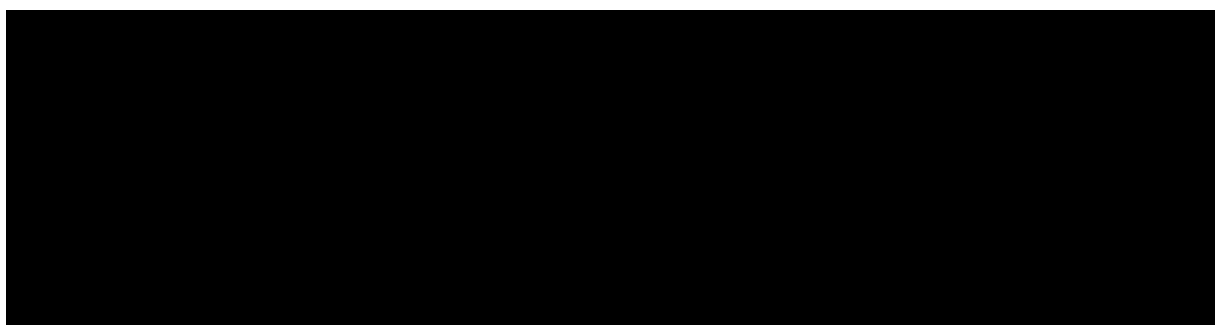
[Redacted table content]





W poniższej tabeli przedstawiono odsetki chorych stosujących poszczególne substancje w ramach pierwszej linii leczenia.

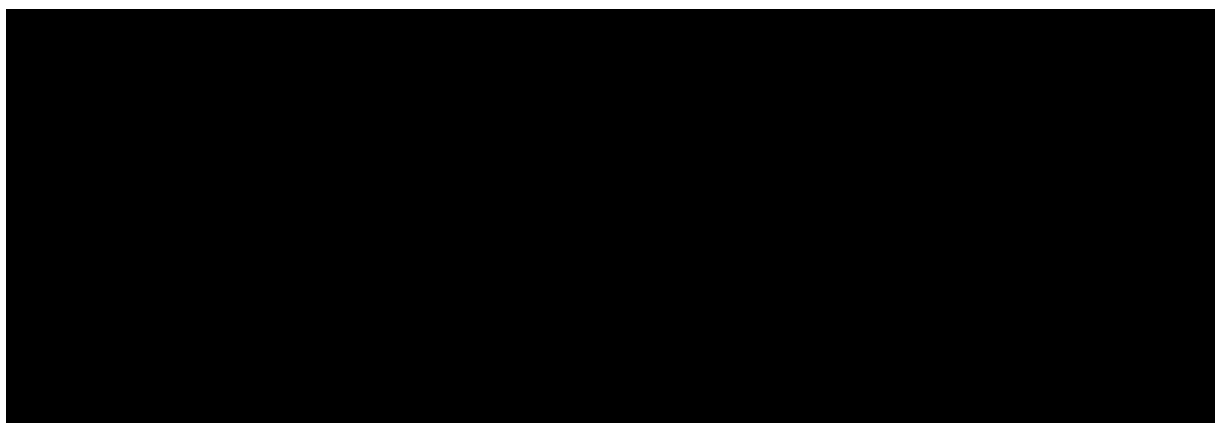
Tabela 19.
Odsetki chorych stosujących poszczególne substancje w ramach pierwszej linii leczenia



Odsetki chorych stosujących poszczególne substancje w ramach kolejnych linii leczenia (chorzy w stanie nmCPRC oraz mCRPC) przedstawia Rozdział 6.2.


CZAS TRWANIA LECZENIA

Tabela 20.
Prawdopodobieństwo przerwania ADT u chorych w stanie HSPC bez przerzutów



Czas trwania leczenia chorych stosujących poszczególne substancje w ramach kolejnych linii leczenia (chorzy w stanie nmCRPC oraz mCRPC) przedstawia Rozdział 6.2.

6.2. Koszt kolejnych linii leczenia

Koszt kolejnych linii leczenia obejmuje koszty stosowania substancji w stanie nmCRPC oraz mCRPC. W przypadku stanu nmCRPC rozróżniono jedną linię leczenia, natomiast w stanie mCRPC uwzględniono trzy linie leczenia. Ponadto założono, iż chorzy w ramach kolejnych linii leczenia oprócz stosowania ARI i chemioterapii dodatkowo stosują ADT. 




 Szczegóły dotyczące oszacowania kosztu ADT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Koszt stosowania ADT w stanie nmCRPC i mCRPC (PLN)

Natomiast koszty stosowania pozostałych substancji stosowanych w stanie nmCRPC i mCRPC wraz z odsetkami chorych je stosujących przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.2.1. Koszt leków stosowanych w stanie nmCRPC

Aktualne zapisy *Programu lekowego leczenia raka gruczołu krokowego* dopuszczają możliwość stosowania przez chorych z nmCRPC jednej z następujących substancji: enzalutamid, apalutamid, darolutamid. Ponadto zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* chorzy z nmCRPC mogą zastosować również abirateron (wskazanie *off-label*). [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 22.

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono natomiast koszt leczenia chorych w stanie nmCRPC stosujących [REDACTED] z uwzględnieniem czasu trwania terapii.

Tabela 23.
Koszt leczenia chorych w stanie nmCRPC z uwzględnieniem czasu trwania terapii (PLN)

[REDACTED TABLE]

6.2.2. Koszt leków stosowanych w stanie mCRPC

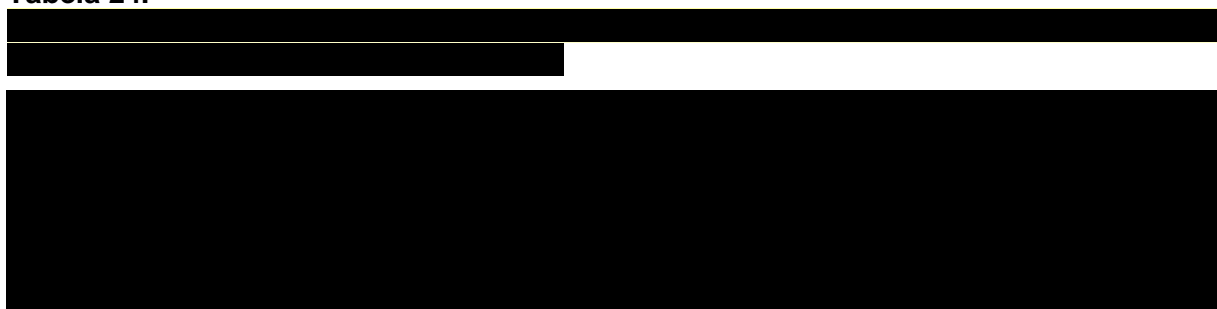
Aktualne zapisy *Programu lekowego leczenia raka gruczołu krokowego* dopuszczają w przypadku chorych opornych na kastrację leczonych enzalutamidem, apalutamidem lub darolutamidem w trakcie braku progresji przerzutowej możliwość zastosowania docetakselu, kabazytakselu, olaparybu oraz dichlorku radu-223 po rozwinięciu przerzutów przy spełnieniu kryteriów kwalifikacji do programu lekowego.

W ramach stanu mCRPC rozróżniono trzy linie leczenia. [REDACTED]

[REDACTED TABLE]



Tabela 24.



W ramach każdej z trzech linii leczenia w stanie mCRPC wszyscy chorzy stosują dodatkowo ADT zarówno w wariantcie analizy podstawowej jak i wariantach analizy wrażliwości. Koszt stosowania ADT przedstawiono w Rozdziale 6.2. (Tabela 21.).



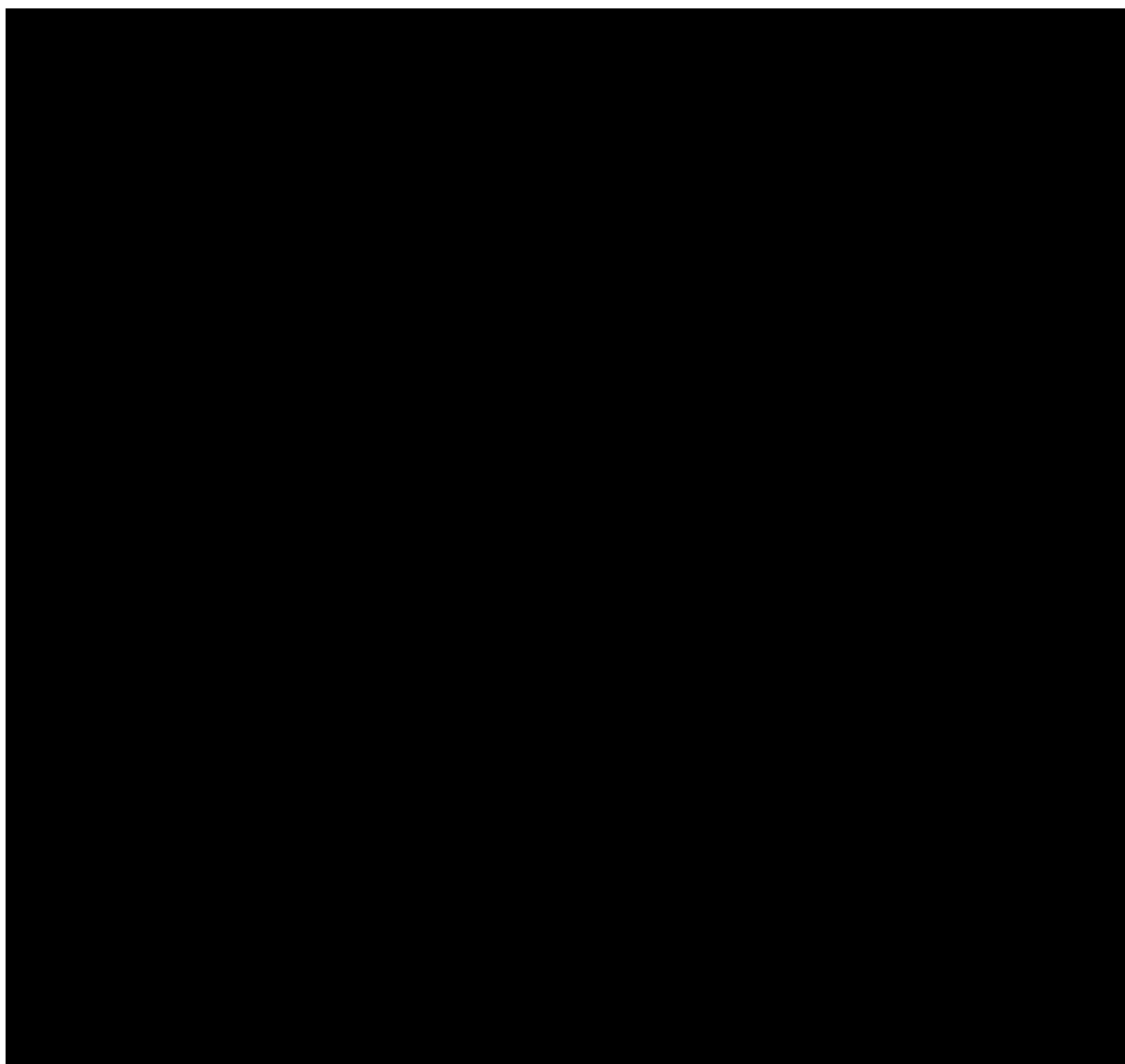
W poniższej tabeli przedstawiono natomiast koszt leczenia chorych w stanie mCRPC stosujących 
 z uwzględnieniem czasu trwania terapii.

Tabela 25.

Koszt leczenia chorych w stanie mCRPC z uwzględnieniem czasu trwania terapii (PLN)



6.3. Koszty przepisania i podania leków

W analizie przyjęto, iż koszt przepisania i podania leków zależy będzie od formy w jakiej występują. W tabeli poniżej przedstawiono formy podania w jakich występują substancję uwzględnione w analizie wraz z kosztem ich podania.

Tabela 26.

Formy oraz koszty podania substancji uwzględnionych w analizie (PLN)

Substancja	Forma podania	Jednorazowy koszt podania – pers. NFZ/wspólna	Źródło
Relugoliks	Doustne	0,00	Założenie

Substancja	Forma podania	Jednorazowy koszt podania – pers. NFZ/wspólna	Źródło
Leuprorelina	Wstrzyknięcie podskórne	75,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Degareliks	Wstrzyknięcie podskórne	75,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Tryptorelina	Wstrzyknięcie podskórne	75,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Goserelina	Wstrzyknięcie podskórne	75,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Bikalutamid	Doustne	0,00	Założenie
Apalutamid	Doustne	0,00	Założenie
Enzalutamid	Doustne	0,00	Założenie
Darolutamid	Doustne	0,00	Założenie
Abirateron	Doustne	0,00	Założenie
Prednizolon	Doustne	0,00	Założenie
Docetaksel	Infuzja dożylna (chemioterapia)	557,00	Zarządzenie chemioterapia
Kabazytaksel	Infuzja dożylna (program lekowy)	486,72	Zarządzenie programy lekowe
Olaparyb	Doustne	0,00	Założenie
Dichlorek radu-223	Infuzja dożylna (radiofarmaceutyk stosowany w programie lekowym)	600,00	Zarządzenie programy lekowe

6.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Na podstawie danych z raportów *NICE TA580* oraz *NICE TA712* określono częstość, rodzaj oraz odsetek chorych, u których wykonuje się poszczególne świadczenia w ramach monitorowania leczenia z podziałem na chorych z rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów oraz z przerzutami. W poniższych tabelach przedstawiono dane dotyczące monitorowania wykorzystane w analizie.

Tabela 27.
Dane dotyczące monitorowania chorych na raka gruczołu krokowego bez przerzutów

Rodzaj świadczenia/badania	Odsetek chorych, u których wykonuje się świadczenie/badanie (%)	Liczba wizyt	Co ile tygodni wykonuje się świadczenie/badania	Źródło
Wizyta ambulatoryjna u konsultanta	50%	1,00	6,00	NICE TA580
Wizyta ambulatoryjna u pielęgniarki	50%	1,00	6,00	
Wizyta pielęgniarki środowiskowej	100%	1,00	6,00	
Tomografia komputerowa	100%	3,00	22,10	
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	20%	1,00	12,00	
Morfologia krwi	100%	1,00	6,00	
Próby wątrobowe	100%	1,00	6,00	
Badania funkcjonowania nerek	100%	1,00	6,00	
Badanie poziomu PSA	100%	1,00	6,00	

Tabela 28.
Dane dotyczące monitorowania chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami

Rodzaj świadczenia/badania	Odsetek chorych, u których wykonuje się świadczenie/badanie (%)	Liczba wizyt	Co ile tygodni wykonuje się świadczenie/badania	Źródło
Wizyta u onkologa	50%	1,00	8,00	NICE TA712
Wizyta ambulatoryjna u pielęgniarki	50%	1,00	8,00	
Wizyta pielęgniarki środowiskowej	100%	0,00	6,00	
Tomografia komputerowa	80%	1,00	39,00	
Rezonans magnetyczny	50%	1,00	12,00	
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	80%	1,00	39,00	
Morfologia krwi	100%	1,00	8,00	
Próby wątrobowe	100%	1,00	8,00	
Badania funkcjonowania nerek	100%	1,00	8,00	
Badanie poziomu PSA	100%	1,00	8,00	

Poniżej opisano sposób wyceny poszczególnych świadczeń/badań wykonywanych w ramach monitorowania.

KOSZT WIZYTY AMBULATORYJNEJ U KONSULTANTA ORAZ WIZYTY U ONKOLOGA

W analizie przyjęto, że jednorazowy koszt wizyty ambulatoryjnej u konsultanta oraz wizyty u onkologa będzie rozliczany w ramach procedury *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*. Zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* koszt takiej wizyty wynosi 75,00 PLN.

KOSZT WIZYTY PIEŁĘGNIARKI

Koszt wizyty pielęgniarki jest kosztem zryczałtowanym i zależy od stawki kapitacyjnej. Tym samym każdy ośrodek wysyłający pielęgniarki do domu chorego ma zapewnioną stałą kwotę przeznaczoną na realizację opisywanego świadczenia. W związku z tym, koszt wizyty pokryty jest przez ośrodek wysyłający, a sama wizyta nie generuje kosztu dla systemu.

TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA

Koszt wykonania tomografii komputerowej wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Przyjęto wartość kosztu świadczenia: *TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym*, tj. 415,00 PLN.

REZONANS MAGNETYCZNY

Koszt wykonania rezonansu magnetycznego wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Przyjęto wartość kosztu świadczenia: *MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym*, tj. 746,00 PLN.

SCYNTYGRAFIA CAŁEGO CIAŁA (UKŁAD KOSTNY)

Koszt świadczenia zaczerpnięto z *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* i wynosi 388,00 PLN.

MORFOLOGIA KRWI

Świadczenie morfologii krwi 8-parametrowej należy rozliczać w ramach świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*. W analizie zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* przyjęto, że koszt takiego świadczenia wynosi 44,00 PLN.

PRÓBY WĄTROBOWE ORAZ BADANIA FUNKCJONOWANIA NEREK

Koszt wykonania badań z zakresu oceny funkcjonowania wątroby i nerek przyjęto zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, jako koszt procedury W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, tj. 75,00 PLN.

BADANIE POZIOMU PSA

Badanie określające antygen swoisty dla stercza (PSA) całkowity zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* powinno być rozliczane w ramach procedury W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, której jednorazowy koszt wynosi 44,00 PLN.

Na podstawie powyższych danych wyznaczono koszt dzienny oraz koszt miesięczny realizacji poszczególnych świadczeń/badań. Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 29.

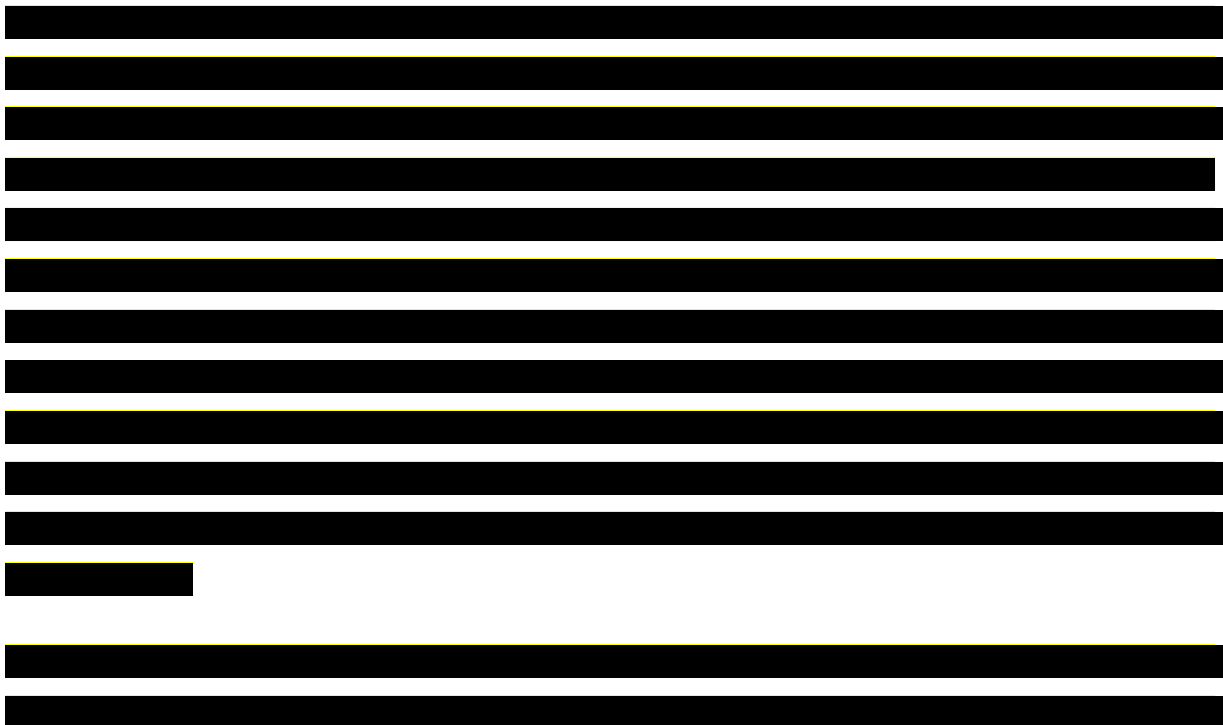
Wycena kosztu monitorowania leczenia chorych na raka gruczołu krokowego bez przerzutów (PLN)

Rodzaj świadczenia/badania	Liczba wizyt na rok	Liczba wizyt na dzień	Koszt jednostkowy (PLN)	Koszt dzienny (PLN)
Wizyta ambulatoryjna u konsultanta	8,70	0,02	75,00	0,89
Wizyta ambulatoryjna u pielęgniarki	8,70	0,02	0,00	0,00
Wizyta pielęgniarki środowiskowej	8,70	0,02	0,00	0,00
Tomografia komputerowa	7,08	0,02	415,00	8,05
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	4,35	0,01	388,00	0,92
Morfologia krwi	8,70	0,02	44,00	1,05
Próby wątrobowe	8,70	0,02	75,00	1,79
Badania funkcjonowania nerek	8,70	0,02	75,00	1,79
Badanie poziomu PSA	8,70	0,02	44,00	1,05
Całkowity koszt dzienny (PLN)	n/d	n/d	n/d	15,53
Całkowity miesięczny koszt (PLN)	n/d	n/d	n/d	472,73

Tabela 30.

Wycena kosztu monitorowania leczenia chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami (PLN)

Rodzaj świadczenia/badania	Liczba wizyt na rok	Liczba wizyt na dzień	Koszt jednostkowy (PLN)	Koszt dzienny (PLN)
Wizyta u onkologa	6,52	0,02	75,00	0,67
Wizyta ambulatoryjna u pielęgniarki	6,52	0,02	0,00	0,00
Wizyta pielęgniarki środowiskowej	0,00	0,00	0,00	0,00
Tomografia komputerowa	1,34	0,004	415,00	1,22
Rezonans magnetyczny	4,35	0,01	746,00	4,44
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	1,34	0,004	388,00	1,14
Morfologia krwi	6,52	0,02	44,00	0,79
Próby wątrobowe	6,52	0,02	75,00	1,34
Badania funkcjonowania nerek	6,52	0,02	75,00	1,34
Badanie poziomu PSA	6,52	0,02	44,00	0,79
Całkowity koszt dzienny (PLN)	n/d	n/d	n/d	11,71
Całkowity miesięczny koszt (PLN)	n/d	n/d	n/d	356,52



[REDACTED]

[REDACTED]

6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących relugoliks oraz leuprorelinę określono na podstawie danych z badania *HERO*. [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto ze względu na wykazanie w ramach *Analizy klinicznej* podobnej skuteczności między relugoliksem a degareliksem w przypadku DEG przyjęto taką samą częstość występowania zdarzeń niepożądanych jak dla REL. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w zależności od stosowanego leczenia przedstawia poniższa tabela.

Tabela 31.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Relugoliks	Leuprorelina	Goserelina	Tryptorelina	Degareliks
Uderzenie gorąca	0,6%	0%			0,6%
Zmęczenie	0,3%	0%			0,3%
Artralgia	0,3%	0%			0,3%
Nadciśnienie tętnicze	1,6%	0,6%			1,6%

Z kolei czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych określono na podstawie danych z raportu *NICE TA712*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Czas trwania zdarzeń niepożądanych (liczba dni)

Zdarzenie niepożądane	Relugoliks	Leuprorelina	Degareliks	Tryptorelina	Goserelina
Uderzenie gorąca	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5
Zmęczenie	91,25	91,25	91,25	91,25	91,25
Artralgia	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5
Nadciśnienie tętnicze	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5

Wycenę poszczególnych zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem uderzenia gorąca przyjęto na podstawie świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego koszt zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* wynosi 75,00 PLN. W przypadku uderzenia gorąca przyjęto, iż koszt leczenia tego zdarzenia niepożądanego nie występuje, tj. wynosi 0,00 PLN. Założenie to jest spójne z założeniem przyjętym w raporcie *NICE TA712* (Enzalutamide for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer) ocenianym przez Brytyjską Agencję Oceny Technologii Medycznych.

6.6. Koszty leczenia MACE

W ramach niniejszej analizy uwzględnione zostały następujące poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe: zawał mięśnia sercowego, udar mózgu oraz inne poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń MACE przedstawia Rozdział 5.2. W ramach kosztów leczenia MACE uwzględniono koszt hospitalizacji, hospitalizacji zakończonej zgonem, opieki ambulatoryjnej oraz rehabilitacji. Szczegóły przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.6.1. Koszty zawału mięśnia sercowego

HOSPITALIZACJA

Koszty hospitalizacji zawału mięśnia sercowego oszacowano w oparciu o wybrane grupy JGP z podkatalogu *Choroby układu krążenia w Zarządzeniu leczenie szpitalne*, które wskazują na zawał mięśnia sercowego. Hospitalizacja chorego, u którego wystąpił zawał mięśnia sercowego, może być rozliczona w ramach jednej z grup JGP, wymienionych w poniższej tabeli. Liczbę hospitalizacji i zgonów dotyczących wspomnianych grup JGP uzyskano ze *Statystyk JGP* na rok 2020.

Tabela 33.

Grupy, w ramach których rozliczono hospitalizacje dotyczące zawału mięśnia sercowego

Kod i nazwa grupy JGP	Kod produktu	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa grupy	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Liczba hospitalizacji (2020)	Liczba zgonów (2020)
E04 Pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką	5.51.01.0005004	42 057,00	42 057,00	23,00	334,00	279	26
E05G Pomostowanie naczyń wieńcowych z pw >=2	5.51.01.0005008	34 570,00	34 570,00	23,00	334,00	4 845	140
E06G Pomostowanie naczyń wieńcowych bez pw	5.51.01.0005009	29 504,00	29 504,00	23,00	334,00	2 096	35
E10 OZW - diagnostyka inwazyjna	5.51.01.0005010	74,70	4 161,00	n/d	n/d	9 056	401
E11 OZW - leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni	5.51.01.0005011	282,49	15 735,00	13,00	334,00	10 663	126
E12G OZW - leczenie inwazyjne	5.51.01.0005090	177,70	9 898,00	n/d	n/d	38 091	3 005
E15 OZW - leczenie inwazyjne > 7 dni z pw	5.51.01.0005015	246,71	13 742,00	n/d	n/d	3 196	191
E16 OZW > 69 r.ż. lub z pw	5.51.01.0005016	61,03	3 400,00	19,00	222,00	8 240	1 060
E17G OZW - leczenie zachowawcze	5.51.01.0005091	52,79	2 941,00	n/d	n/d	4 042	131

Zatem średni koszt hospitalizacji związanej z zawałem mięśnia sercowego, ważony liczbą hospitalizacji wybranych grup JGP, wynosi 11 270,66 PLN, natomiast średni koszt hospitalizacji związanej z zawałem mięśnia sercowego, ważony liczbą zgonów dla wybranych grup JGP, wynosi 9 183,69 PLN. Powyższe koszty uwzględniono jako koszt hospitalizacji oraz koszt hospitalizacji zakończonej zgonem.

OPIEKA AMBULATORYJNA

Koszty opieki ambulatoryjnej po zawale mięśnia sercowego oszacowano w oparciu o raport *Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego* opracowany przez AOTMiT, z którego uzyskano dane dotyczące kosztów i powszechności wizyt w gabinecie kardiologicznym pacjentów po zawale mięśnia sercowego, oraz w oparciu o *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, z którego uzyskano wartości punktowe ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych dotyczących opieki ambulatoryjnej.

Ze wspomnianego wyżej raportu wynika, że w ciągu roku po wypisie ze szpitala pacjent po zawale serca odbywa średnio 1,7 konsultacji w gabinecie kardiologicznym oraz 7,9 w gabinecie lekarza POZ. Wycenę pierwszej konsultacji przyjęto na poziomie porady W17 (Świadczenie specjalistyczne 7-go typu), której koszt wynosi 104 PLN (104 punkty), natomiast drugiej na poziomie porady W11 (Świadczenie specjalistyczne 1-go typu), której koszt wynosi 44 PLN (44 punkty). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.

Koszty opieki ambulatoryjnej w przypadku wystąpienia zawału mięśnia sercowego (PLN)

Parametr	Uwzględnione świadczenie	Częstość w roku	Koszt świadczenia (PLN)	Koszt w cyklu 3-miesięcznym (PLN)
Konsultacja kardiologiczna	W17	1,7	104,00	44,20
Wizyty w gabinecie lekarza POZ	W11	7,9	44,00	86,90
Zawał mięśnia sercowego - opieka ambulatoryjna				131,10

Z uwagi na brak danych dotyczących średniej liczby takich konsultacji w kolejnych latach po zawale mięśnia sercowego przyjęto, że koszt opieki ambulatoryjnej w kolejnych latach po zawale będzie taki sam jak w pierwszym roku.

REHABILITACJA

Koszty rehabilitacji oszacowano w oparciu o dane z raportu *Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego* opracowanego przez AOTMiT. Dane dotyczące częstości i kosztów stosowania rehabilitacji przez chorych po zawale mięśnia sercowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Koszty rehabilitacji po zawale mięśnia sercowego na podstawie raportu *Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego (PLN)*

Typ rehabilitacji	Rozkład pacjentów stosujących rehabilitację	Koszty średnie rehabilitacji (PLN)	Koszty średnie rehabilitacji z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (PLN)
Stacjonarna	76,60%	3 696,00	4 710,89
Ambulatoryjna	23,40%	1 617,00	2 061,02

Zatem średnie koszty rehabilitacji po zawale mięśnia sercowego ważone liczbą chorych stosujących dany typ rehabilitacji z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (GUS) na lata 2016 - 2022 wynoszą 4 710,89 PLN. Jednak, jak przedstawiono w raporcie *Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego*, jedynie 23% pacjentów po zawale mięśnia sercowego bierze udział w rehabilitacji. Zatem w analizie średnie koszty rehabilitacji na chorego po zawale mięśnia sercowego wynoszą 940,89 PLN i zostały obliczone jako iloczyn średnich kosztów rehabilitacji i odsetka chorych po zawale mięśnia sercowego stosujących rehabilitację.

6.6.2. Koszty udaru mózgu (niedokrwiennego i krwotocznego)

HOSPITALIZACJA

Koszty hospitalizacji udaru mózgu oszacowano w oparciu o wybrane grupy JGP z podkatalogu *Choroby układu nerwowego w Zarządzeniu leczenie szpitalne*. Hospitalizacja pacjenta, u którego wystąpił udar mózgu, może być rozliczona w ramach jednej z grup JGP, wymienionych w poniższej tabeli. Liczbę hospitalizacji i zgonów dotyczących wspomnianych grup JGP uzyskano ze *Statystyk JGP* na rok 2020. Dane te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Grupy, w ramach których rozliczono hospitalizacje dotyczące udaru mózgu

Kod i nazwa grupy JGP	Kod produktu	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa grupy	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Liczba hospitalizacji (2020)	Liczba zgonów (2020)
A48 Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	5.51.01.0001048	163,02	9 080,00	36,00	334,00	54 516	3 038
A49 Udar mózgu - leczenie > 3 dni	5.51.01.0001049	n/d	4 546,00	27,00	236,00	12 846	2 721
A50 Udar mózgu - leczenie	5.51.01.0001050	n/d	2 185,00	27,00	177,00	12 536	6 715

Zatem średni koszt hospitalizacji związanej z udarem mózgu, ważony liczbą hospitalizacji wybranych grup JGP, wynosi 7 269,20 PLN, natomiast średni koszt hospitalizacji związanej z udarem mózgu, ważony liczbą zgonów dla wybranych grup JGP, wynosi 4 379,27 PLN. Powyższe koszty uwzględniono jako koszt hospitalizacji oraz koszt hospitalizacji zakończonej zgonem.

OPIEKA AMBULATORYJNA

Koszty opieki ambulatoryjnej po udarze mózgu oszacowano w oparciu o publikację *Gierlotka 2018*, z której uzyskano dane dotyczące kosztów i powszechności opieki ambulatoryjnej stosowanej przez chorych po udarze mózgu, oraz w oparciu o *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, z którego uzyskano wartości punktowe ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych dotyczących opieki ambulatoryjnej.

We wspomnianej wyżej publikacji podano, że w latach 2006 – 2014 łącznie 48,0% chorych poudarowych korzystało z opieki neurologicznej w ciągu roku od wystąpienia udaru, a średnia liczba wizyt pacjentów, którzy korzystają z tej opieki wynosi 3,4 na rok. Z uwagi na brak danych dotyczących średniej liczby wizyt w kolejnych latach po udarze mózgu przyjęto, że częstość wizyt, które odbywa pacjent poudarowy w kolejnych latach po udarze będzie taka sama jak w pierwszym roku, tj. 0,41 wizyt na cykl (3-miesięczny). Koszt takiej wizyty przyjęto na poziomie porady W11 (Świadczenie specjalistyczne 1-go typu), której koszt wynosi 44 zł (44 pkt). Zatem koszt opieki ambulatoryjnej na cykl (3-miesięczny) wynosi 17,95 PLN.

REHABILITACJA

Koszty rehabilitacji po udarze mózgu przyjęto na podstawie *AE Xarelto 2019* z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (GUS) i zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Koszty rehabilitacji po udarze mózgu przyjęte na podstawie AE Xarelto 2019 (PLN)

Rehabilitacja po udarze mózgu		Koszt podany w AE Xarelto 2019 (PLN)	Koszt podany w AE Xarelto 2019 z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (PLN)
Perspektywa płatnika publicznego	Pierwsze 3 miesiące od zdarzenia	3 497,72	4 116,21
	Powyżej 3 miesiące od zdarzenia, wartość kwartalna	88,24	103,84
Perspektywa wspólna	Pierwsze 3 miesiące od zdarzenia	3 697,72	4 351,57
	Powyżej 3 miesiące od zdarzenia, wartość kwartalna	191,91	225,84

W niniejszej analizie jako koszt pierwszego roku rehabilitacji po udarze mózgu przyjęto sumę kosztów dotyczących pierwszych 3 miesięcy od zdarzenia oraz trzykrotność kosztów kwartalnych powyżej 3 miesięcy od zdarzenia. Natomiast jako koszt drugiego i kolejnych lat

rehabilitacji po udarze mózgu przyjęto czterokrotność kosztów kwartalnych powyżej 3 miesięcy od zdarzenia.

6.6.3. Inne poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe

W przypadku innych poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych przyjęto wycenę niewydolności serca.

HOSPITALIZACJA

Koszty hospitalizacji niewydolności serca oszacowano w oparciu o wybrane grupy JGP z podkatalogu *Choroby układu krążenia w Zarządzeniu leczenie szpitalne*. Hospitalizacja pacjenta, u którego wystąpiła niewydolność serca, może być rozliczona w ramach jednej z grup JGP, wymienionych w poniższej tabeli. Liczbę hospitalizacji i zgonów dotyczących wspomnianych grup JGP uzyskano ze *Statystyk JGP* na rok 2020. Dane te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.

Grupy, w ramach których rozliczono hospitalizacje dotyczące niewydolności serca

Kod i nazwa grupy JGP	Kod produktu	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa grupy	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Liczba hospitalizacji (2020)	Liczba zgonów (2020)
E50 Ostra lub zdekompensowana niewydolność krążenia - leczenie w OINK	5.51.01.0005050	305,19	17 000,00	n/d	n/d	7 652	1 298
E52 Zaawansowana niewydolność krążenia	5.51.01.0005052	107,49	5 987,00	28,00	334,00	28 870	9 759
E53G Niewydolność krążenia	5.51.01.0005094	63,87	3 558,00	n/d	n/d	146 922	17 314

Zatem średni koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca, ważony liczbą hospitalizacji wybranych grup JGP, wynosi 4 940,34 PLN, natomiast średni koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca, ważony liczbą zgonów dla wybranych grup JGP, wynosi 5 255,01 PLN. Powyższe koszty uwzględniono jako koszt hospitalizacji oraz koszt hospitalizacji zakończonej zgonem.

OPIEKA AMBULATORYJNA

Koszty opieki ambulatoryjnej pacjentów z niewydolnością serca oszacowano w oparciu o *Poradnik po zawale 2018*, w którym określono, że chory będzie odbywał 4 wizyty kontrolne w roku. Koszt takiej wizyty oszacowano na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, zgodnie z wyceną świadczenia W11 (Świadczenie specjalistyczne 1-go typu) wynoszącego 44 PLN (44 pkt). Tym samym koszt opieki ambulatoryjnej na cykl (3-miesięczny) wynosi 44,00 PLN.

REHABILITACJA

Koszty rehabilitacji z powodu niewydolności serca przyjęto na podstawie raportu *Niewydolność serca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych 2013*. Z raportu wynika, że koszty przeznaczone przez NFZ na rehabilitacje lecznicze niewydolności serca wyniosły w 2012 roku 26 652 630 PLN i dotyczyły 7 972 pacjentów spośród całkowitej liczby 187 481 pacjentów z niewydolnością serca w Polsce w tym roku.

W analizie koszty rehabilitacji z powodu niewydolności serca (na rok) obliczono jako iloraz kosztów przeznaczonych przez NFZ na rehabilitacje lecznicze niewydolności serca w 2012 roku oraz liczby pacjentów z niewydolnością serca w Polsce. Uwzględniono również wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (GUS).

Tabela 39.
Koszty rehabilitacji pacjentów z niewydolnością serca

Wartość rozliczonych świadczeń dotyczących rehabilitacji leczniczej niewydolności serca w 2012 roku (PLN)	Pacjentów z niewydolnością serca w 2012 roku	Koszty rehabilitacji pacjenta z niewydolnością serca na rok w 2012 roku (PLN)	Koszty rehabilitacji pacjenta z niewydolnością serca na rok z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (PLN)	Koszty rehabilitacji pacjenta z niewydolnością serca na cykl z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (PLN)
26 652 630,00	187 481	142,16	185,48	46,37

6.6.4. Podsumowanie kosztów zdarzeń sercowo-naczyniowych

Podsumowanie kosztów związanych z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 40.

Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w perspektywie NFZ (PLN)

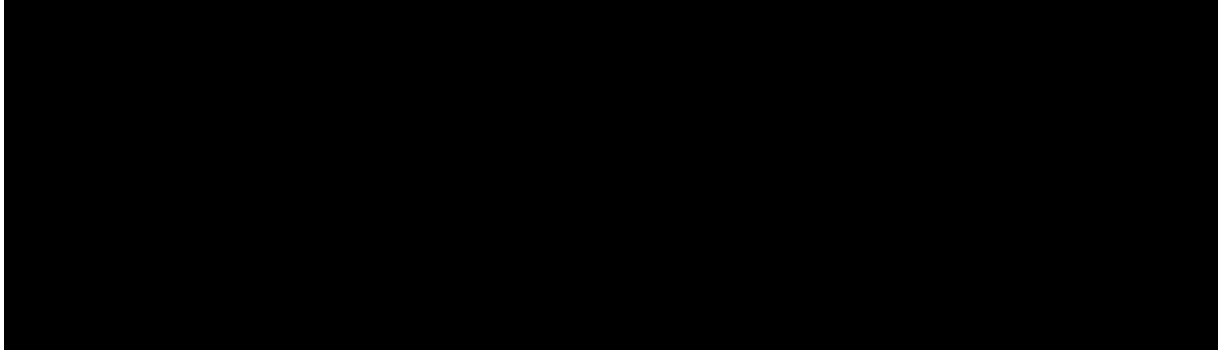
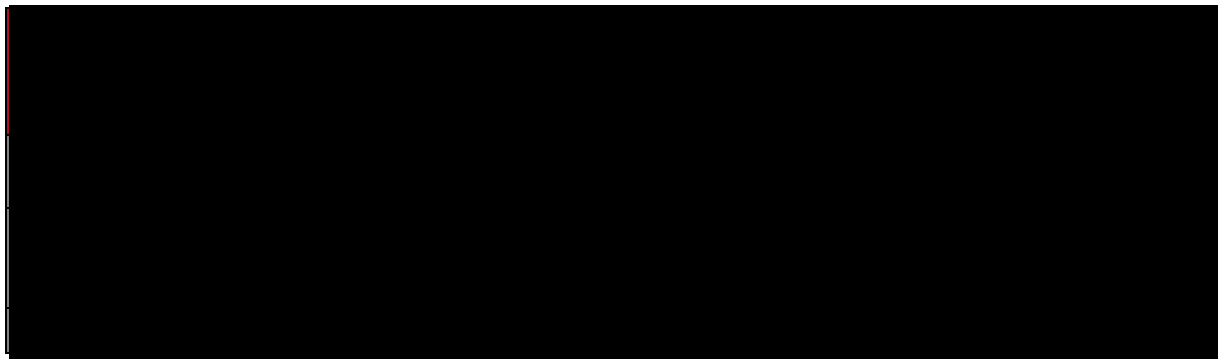


Tabela 41.

Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w perspektywie wspólnej (PLN)



W tabelach poniżej przedstawiono koszty związane z wystąpieniem MACE w podziale na pierwszy rok oraz kolejne lata.

Tabela 42.

Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnione w analizie – pers. NFZ (PLN)

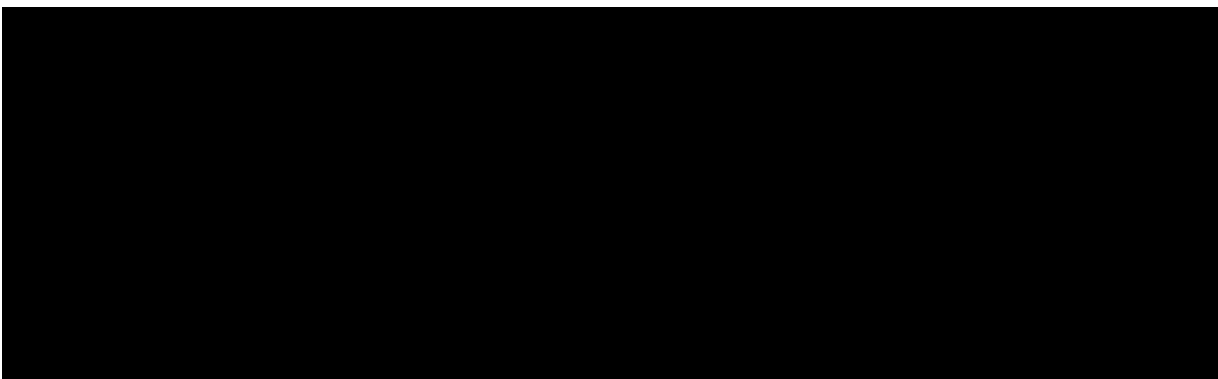
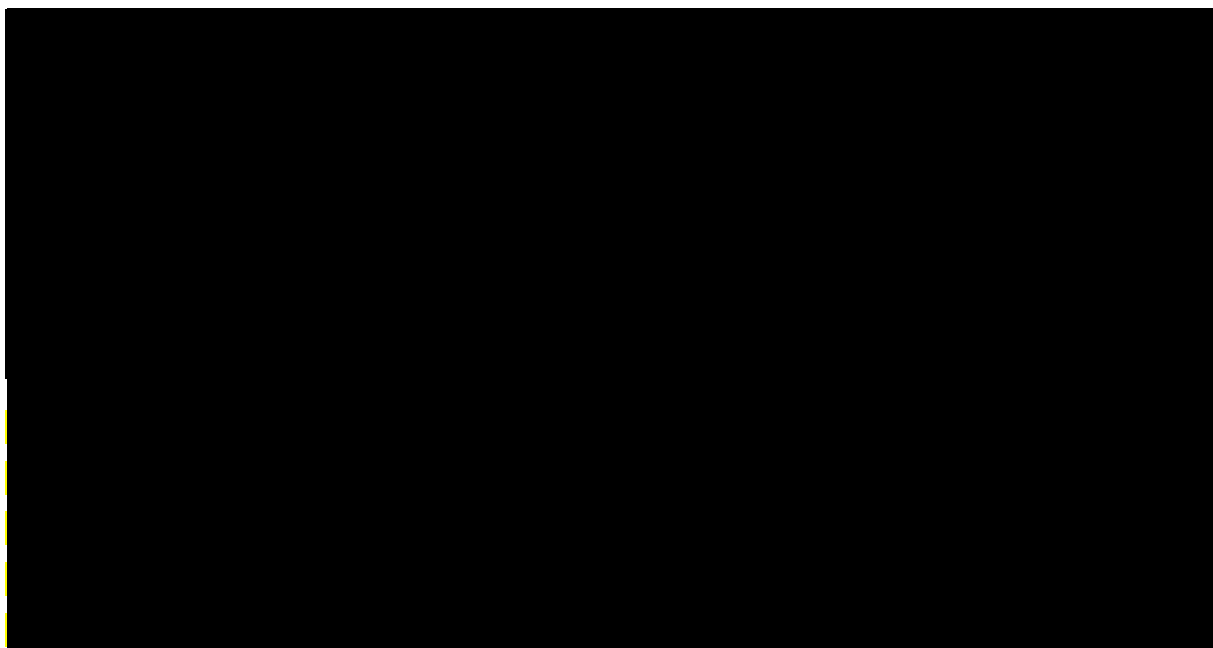


Tabela 43.

Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnione w analizie – pers. wspólna (PLN)



6.7. Koszt leczenia paliatywnego

W analizie założono, iż chorzy w ramach leczenia paliatywnego otrzymywać będą opiekę terminalną związaną z zaawansowanym stanem choroby. Świadczenia z zakresu opieki terminalnej oraz hospicyjnej wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem opieka paliatywna i hospicyjna*. Na podstawie raportu *NICE Enzalutamide 2014* określono, że średni czas hospitalizacji chorego w opiece paliatywnej wynosi 14 dni. Ponadto w oparciu o dane z raportu *NICE Enzalutamide 2014* określono, iż odsetek chorych przebywających w oddziale medycyny paliatywnej oraz w hospicjum stacjonarnym wynosi po 50%. Wycenę punktową świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej oraz hospicjum stacjonarnym oszacowano w oparciu o *Informator o umowach NFZ 2023*, zgodnie z którym koszt *Świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym* wynosi 80,82 PLN za 1 punkt. Koszt *Świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym* jest zróżnicowany ze względu na sposób żywienia chorych. Zatem ostatecznie w analizie jako dzienny koszt *Świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym* uznano średnią z 3 świadczeń: osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo. Szczegóły dotyczące wyceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Szczegóły dotyczące wyceny kosztu leczenia paliatywnego (PLN)

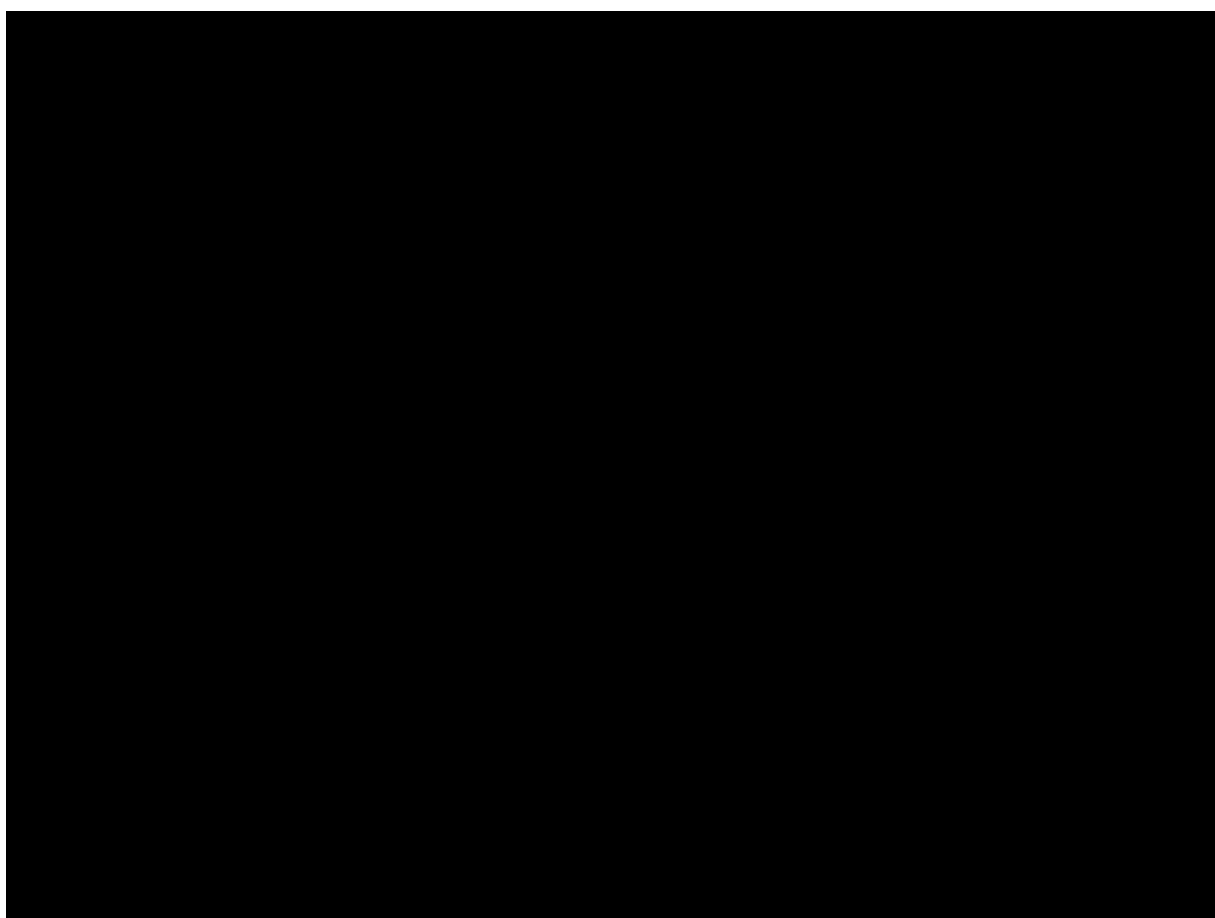
Nazwa zakresu świadczeń	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa / waga punktowa produktu rozliczeniowego	Cena produktu rozliczeniowego (osobdzień)	Średnia cena produktu rozliczeniowego (osobdzień)	Źródło
świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	6,10	493,01	642,53	<i>Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Informator o umowach NFZ 2023</i>
	osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo	7,95	642,53		
	osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo	9,80	792,05		

Uwzględniając liczbę dni hospitalizacji chorego oraz udział chorych przebywających w oddziale medycyny paliatywnej oraz w hospicjum stacjonarnym określono, iż łączny koszt opieki terminalnej wynosi 8 995,40 PLN.

6.8. Podsumowanie kosztów różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Koszty stosowania porównywanych technologii (PLN)



7. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 46.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów, 3,5% dla wyników zdrowotnych	min	0%	W wariacie minimalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych. W wariacie maksymalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych na poziomie 5%.	Wytyczne AOTMiT
		max	5%		
VAT	8%	n/d		n/d	Ustawa o refundacji
Marża hurtowa	5%	n/d		n/d	Ustawa o refundacji
Liczba dni w roku	365,25	n/d		n/d	Założenie
Liczba dni w miesiącu	30,44	n/d		n/d	Założenie
Długość jednego cyklu (liczba miesięcy)	3,00	n/d		n/d	Założenie
Długość jednego cyklu (liczba dni)	91,31	n/d		n/d	Założenie
Liczba cykli w roku	4,00	n/d		n/d	Założenie
Liczba cykli w miesiącu	0,33	n/d		n/d	Założenie
Próg opłacalności (PLN)	175 926,00	n/d		n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS

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

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Dawkowanie	Rozdział 6.1.1.	Rozdział 6.1.1.	Rozdział 6.1.1.	Rozdział 6.1.1.
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)				

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Uwzględnienie skorygowania śmiertelności o śmiertelność w populacji generalnej	Tak	alter	Nie	W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie skorygowania śmiertelności o śmiertelność w populacji generalnej	Założenie
Parametry kosztowe					
Jednorazowy koszt leczenia zdarzenia niepożądanego – pers. NFZ/wspólna (PLN)	75,00	n/d		Wycenę poszczególnych zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem uderzenia gorąca przyjęto na podstawie świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, którego koszt zgodnie z Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna wynosi 75,00 PLN	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

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

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
<p>Wycena kosztu monitorowania chorych opornych na kastrację z uwzględnieniem Zarządzenia programu lekowe i Zarządzenia chemioterapia</p>	Tak	alter	Nie	<p>W analizie podstawowej koszt monitorowania chorych opornych na kastrację określono z uwzględnieniem wyceny świadczeń z Zarządzenia programu lekowe oraz Zarządzenia chemioterapia.</p> <p>W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym koszt monitorowania chorych opornych na kastrację określono na podstawie danych z raportów NICE TA580 oraz NICE TA712, w których przedstawiono częstość, rodzaj oraz odsetek chorych, u których wykonuje się poszczególne świadczenia w ramach monitorowania leczenia, natomiast wycenę poszczególnych świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna.</p>	<p>Zarządzenie programu lekowe, Zarządzenie chemioterapia, NICE TA580, NICE TA712, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna</p>
Parametryczne krzywe przeżycia					

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

8. Wyniki analizy

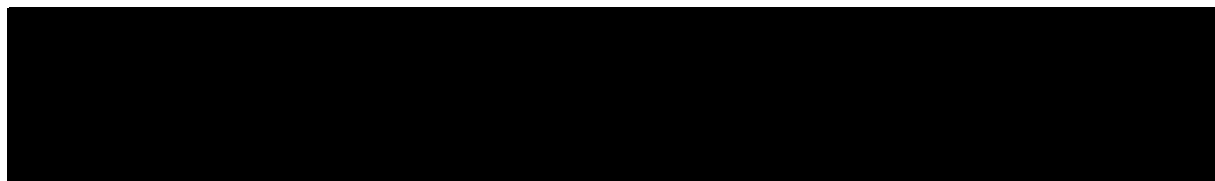
8.1. Analiza kosztów-użyteczności

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

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

Tabela 47.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów



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

Tabela 48.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku – REL vs LEU

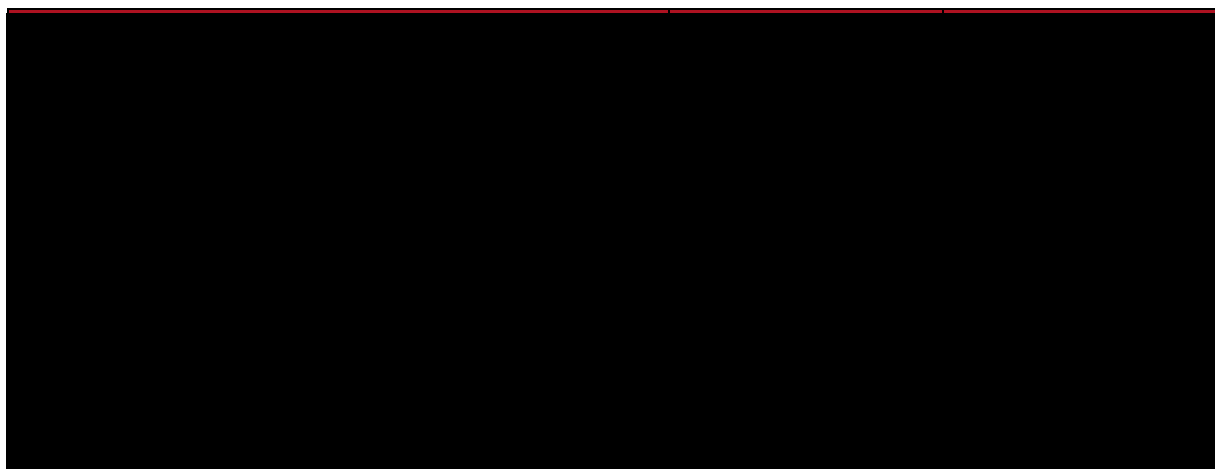


Tabela 49.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku – REL vs TRP

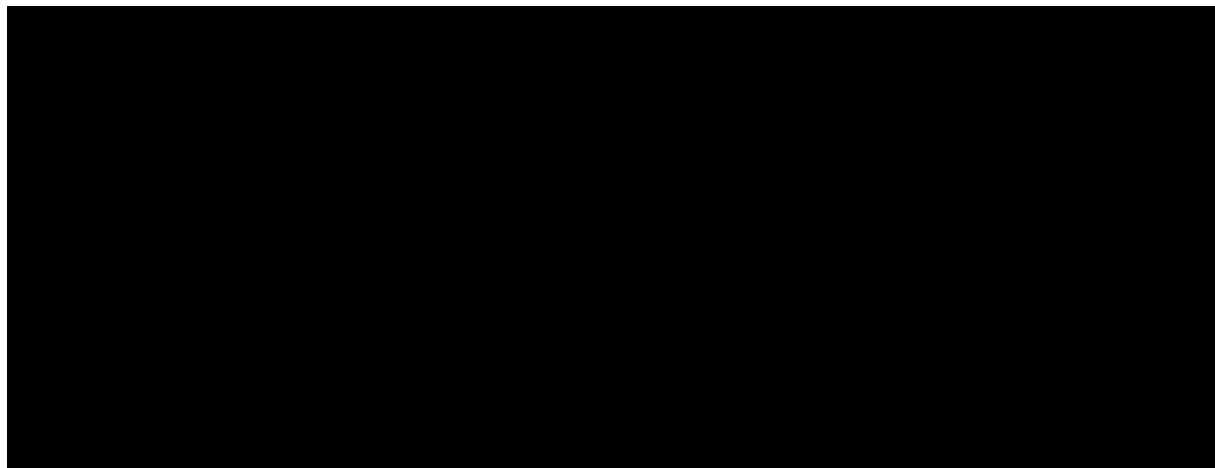
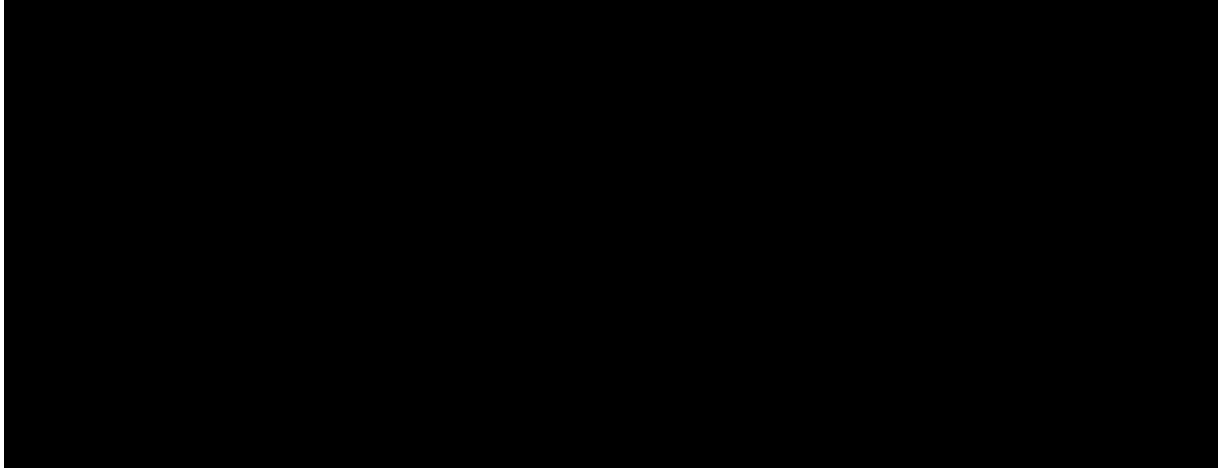


Tabela 50.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności i cena progowa leku – REL vs GOS



8.2. Analiza minimalizacji kosztów

Podstawowymi wynikami analizy minimalizacji kosztów są inkrementalny koszt całkowity oraz zrównująca koszty terapii cena wnioskowanej technologii medycznej. Koszty generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 51.

Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz degareliksu z perspektywy płatnika publicznego

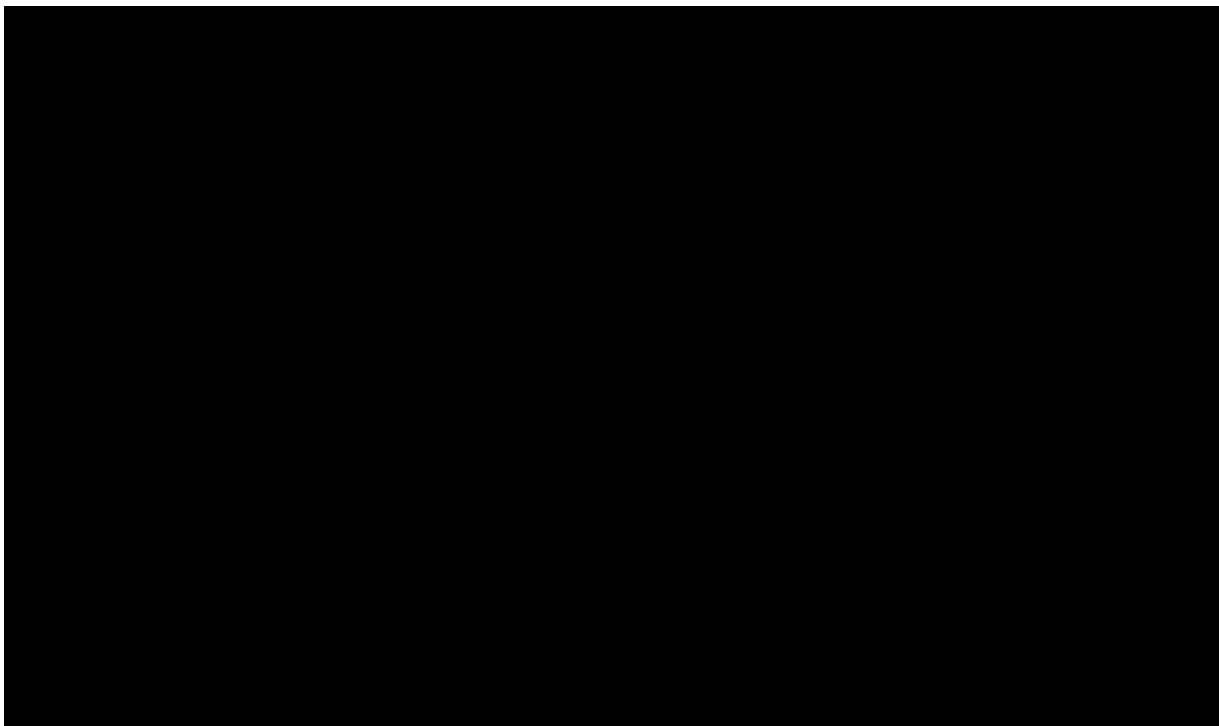
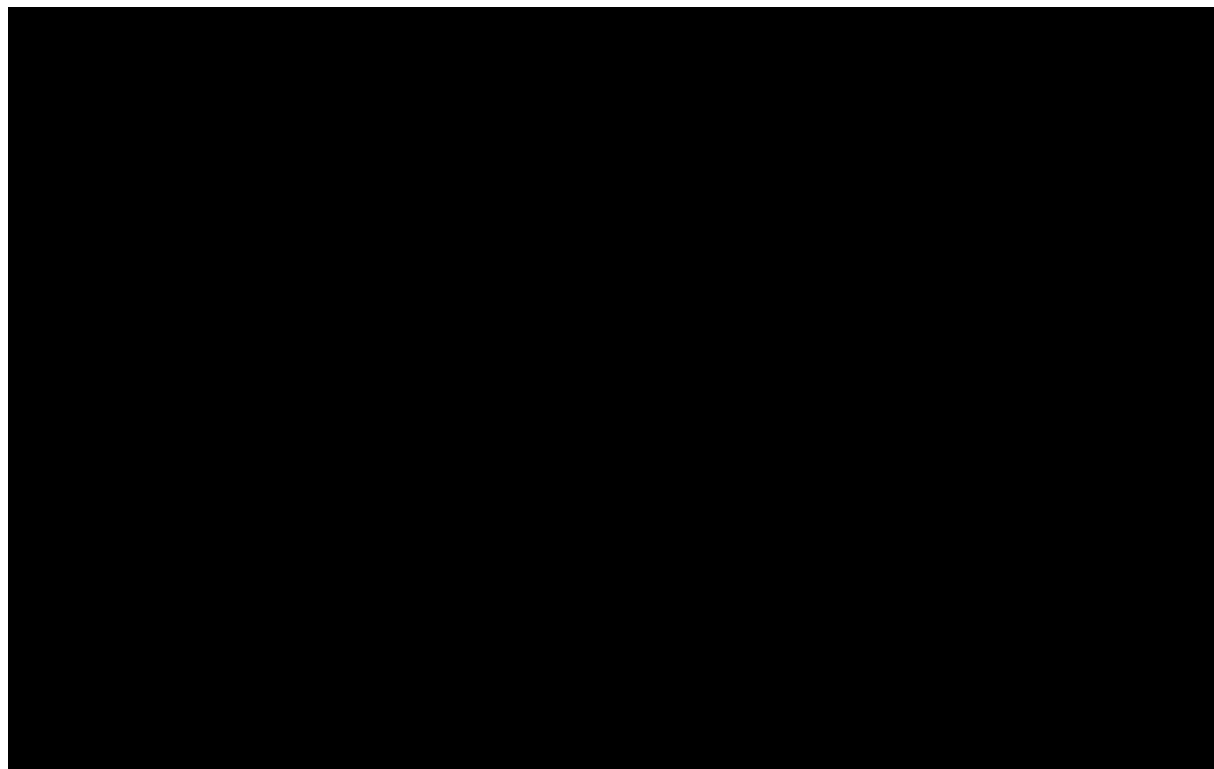


Tabela 52.

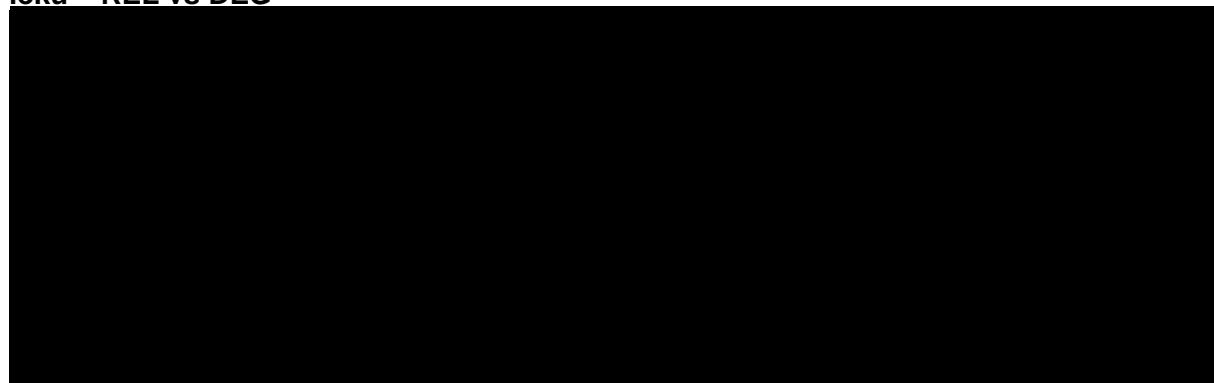
Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz degareliksu z perspektywy wspólnej



Wartości inkrementalnych kosztów, QALY oraz zrównującą koszty terapii cenę leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz zrównująca koszty terapii cena leku – REL vs DEG



9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

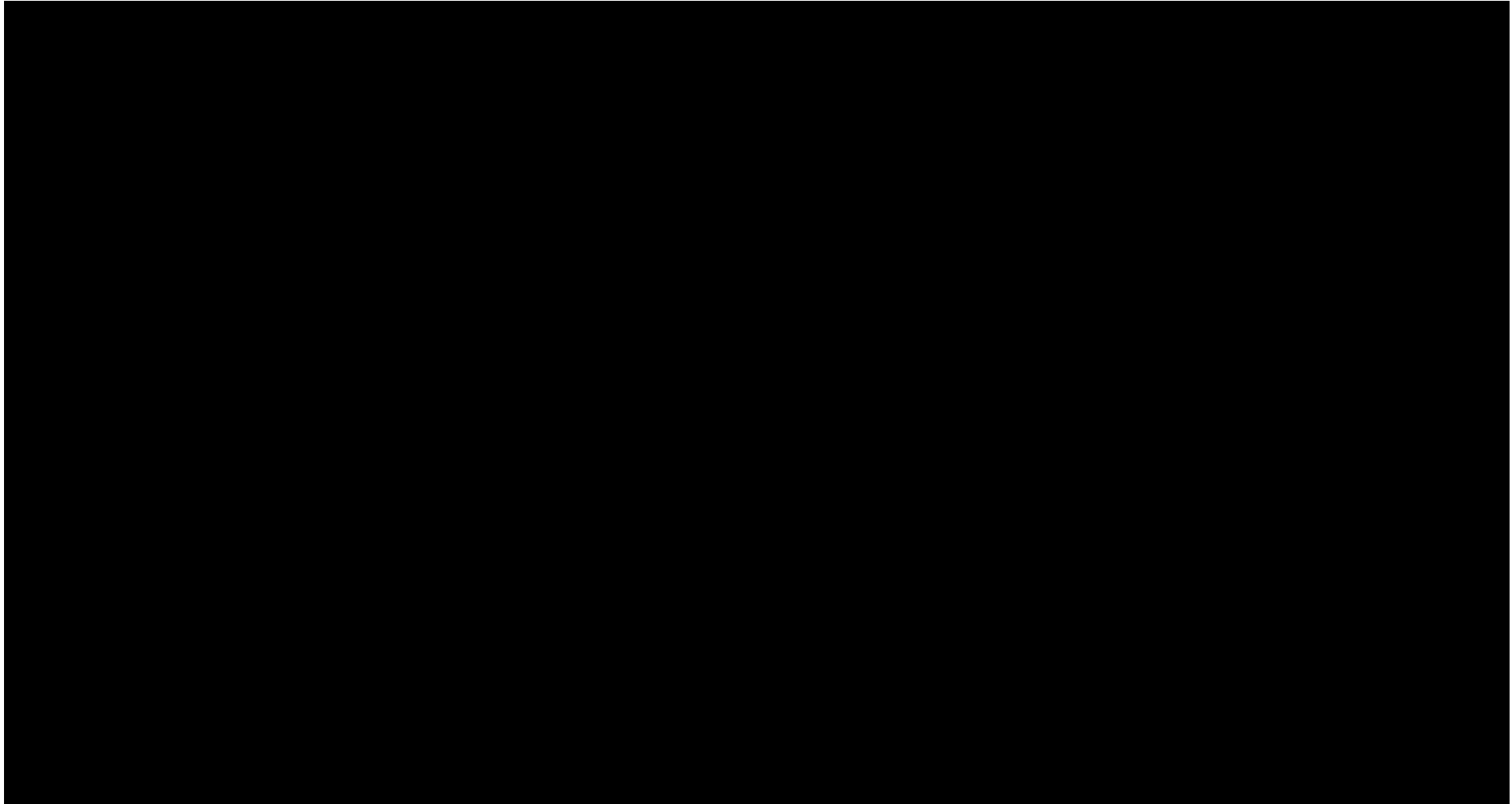
Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

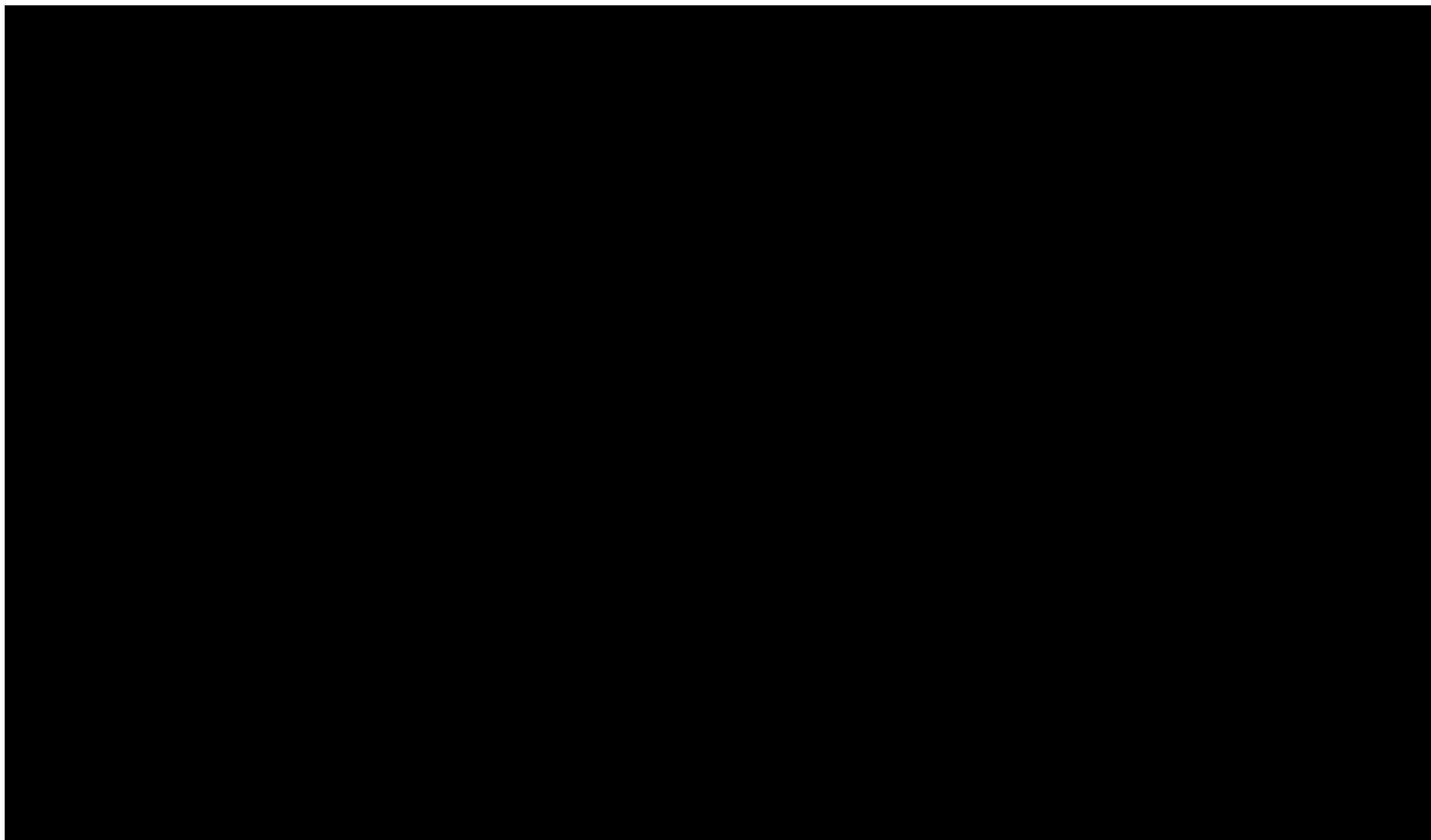
9.1. Analiza wartości skrajnych

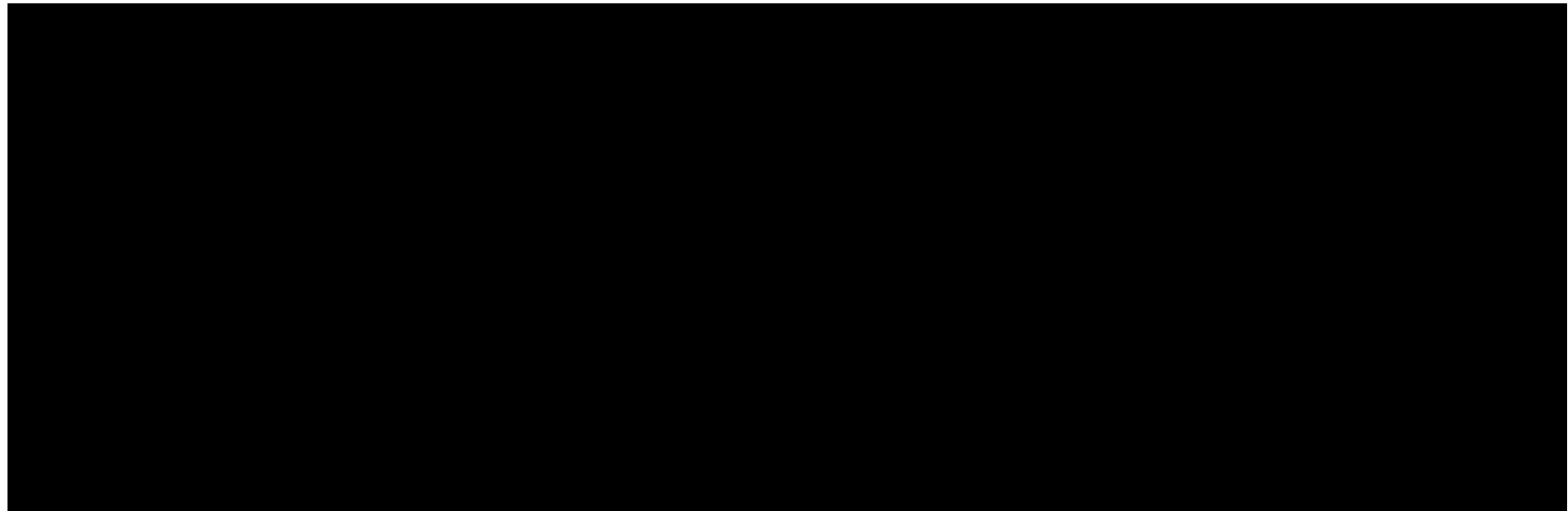
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-żyteczności oraz kosztów-konsekwencji, zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 54.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania REL vs LEU w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego



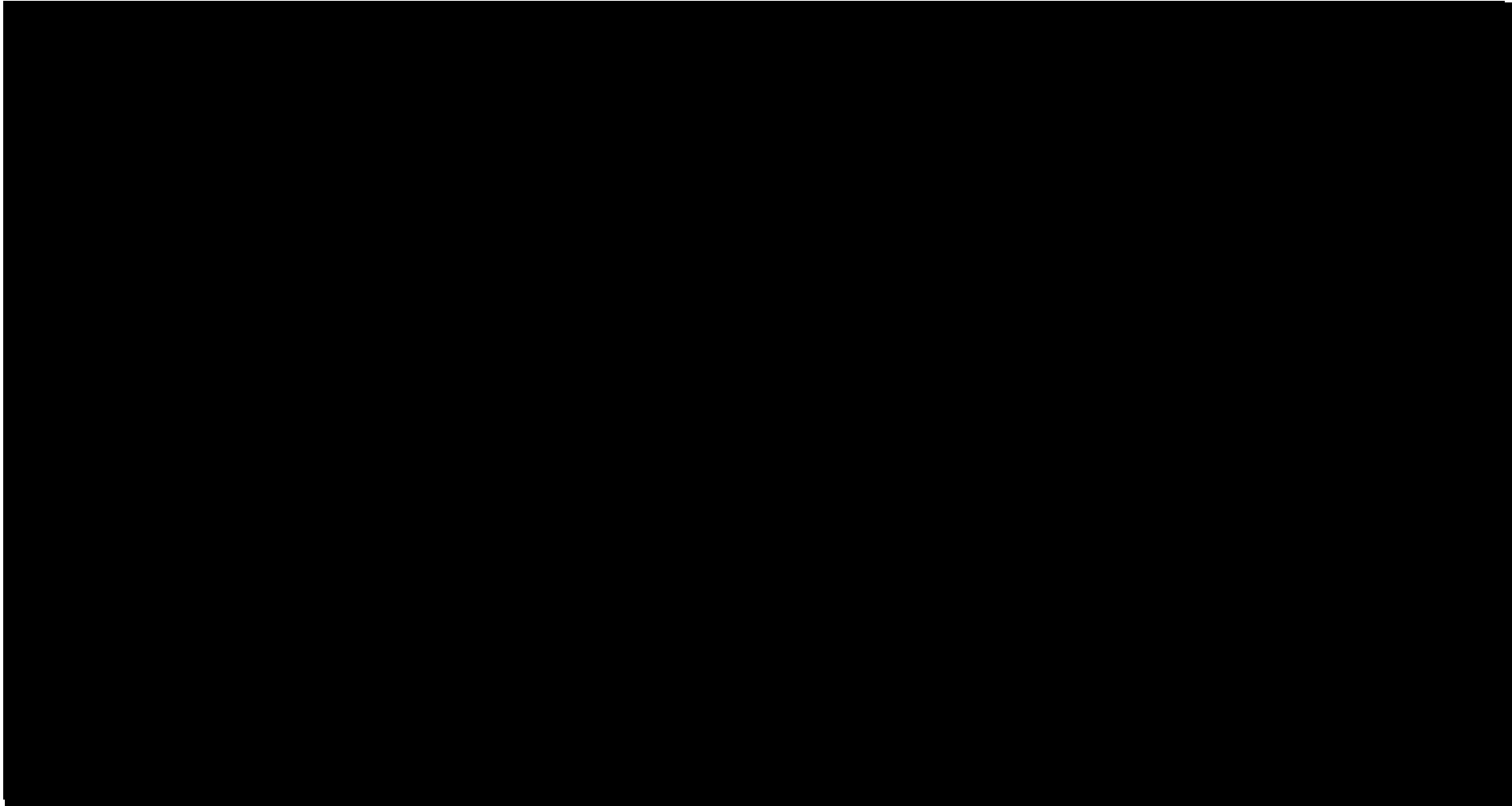


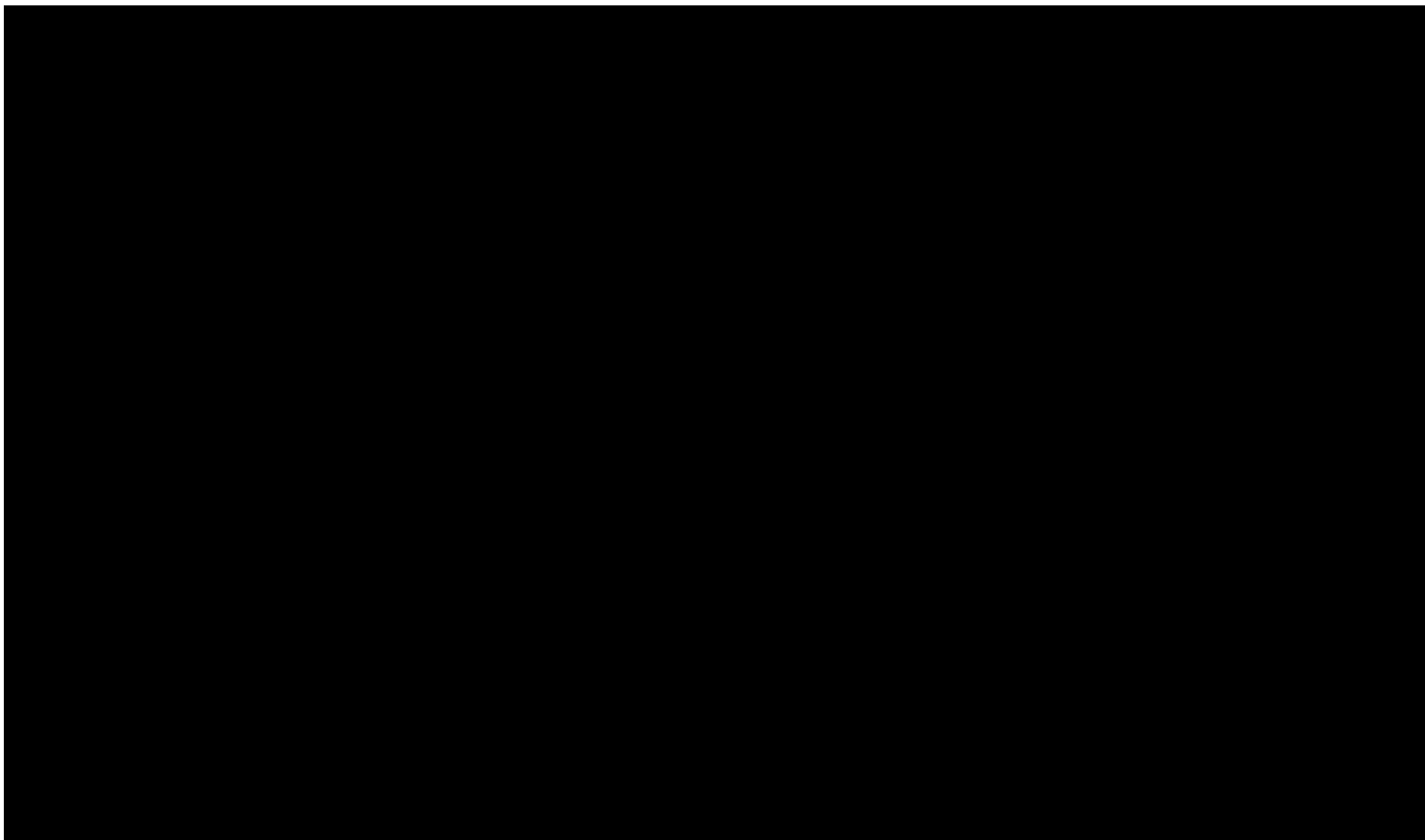


* Zakres zmienności poszczególnych wyników został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych i kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Przyjęto, iż te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników. Powyższe założenie dotyczy również pozostałych tabel przedstawionych w niniejszym rozdziale.

Tabela 55.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania REL vs LEU w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej





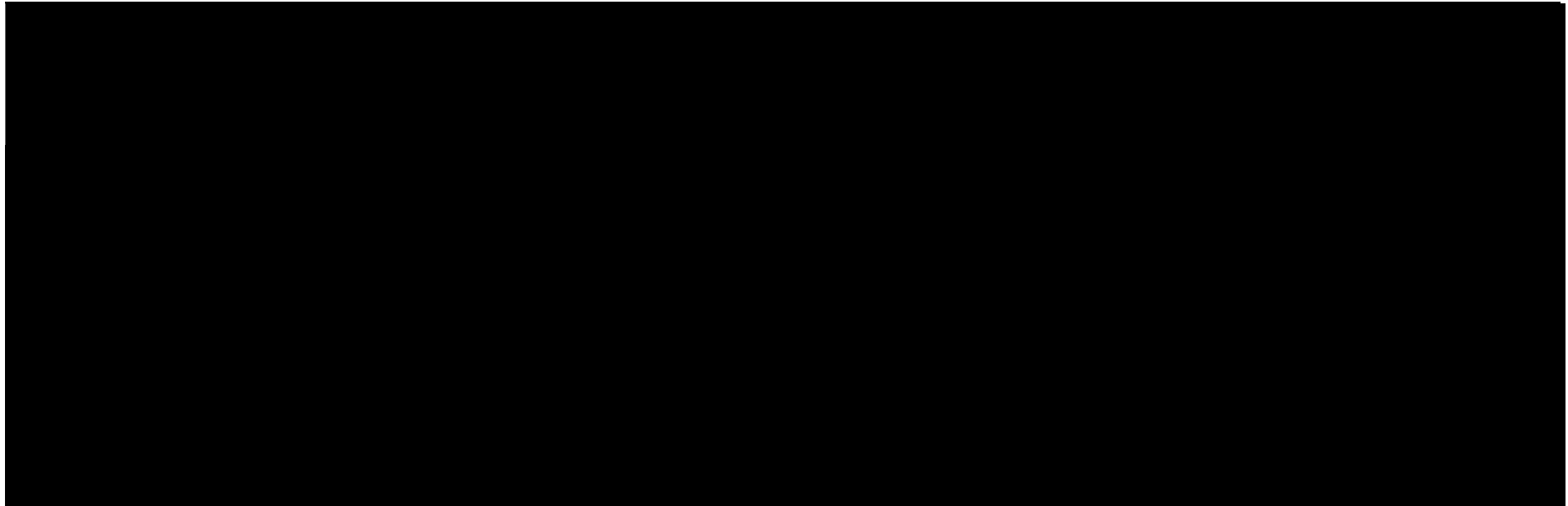
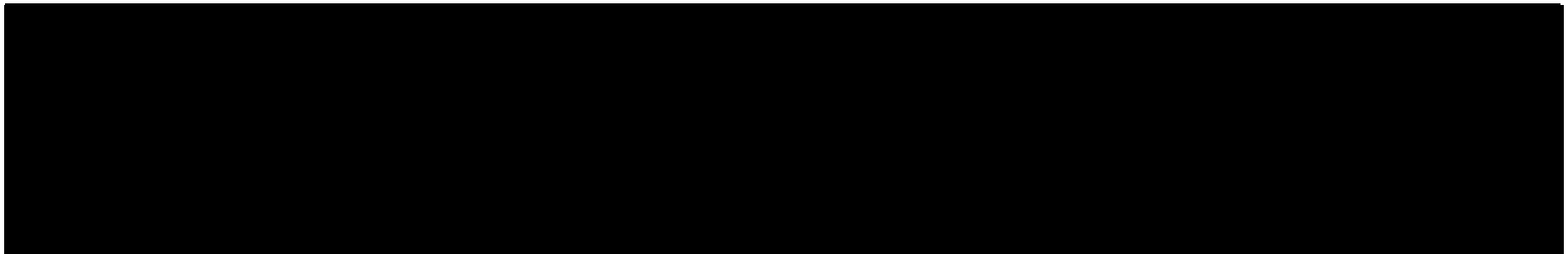
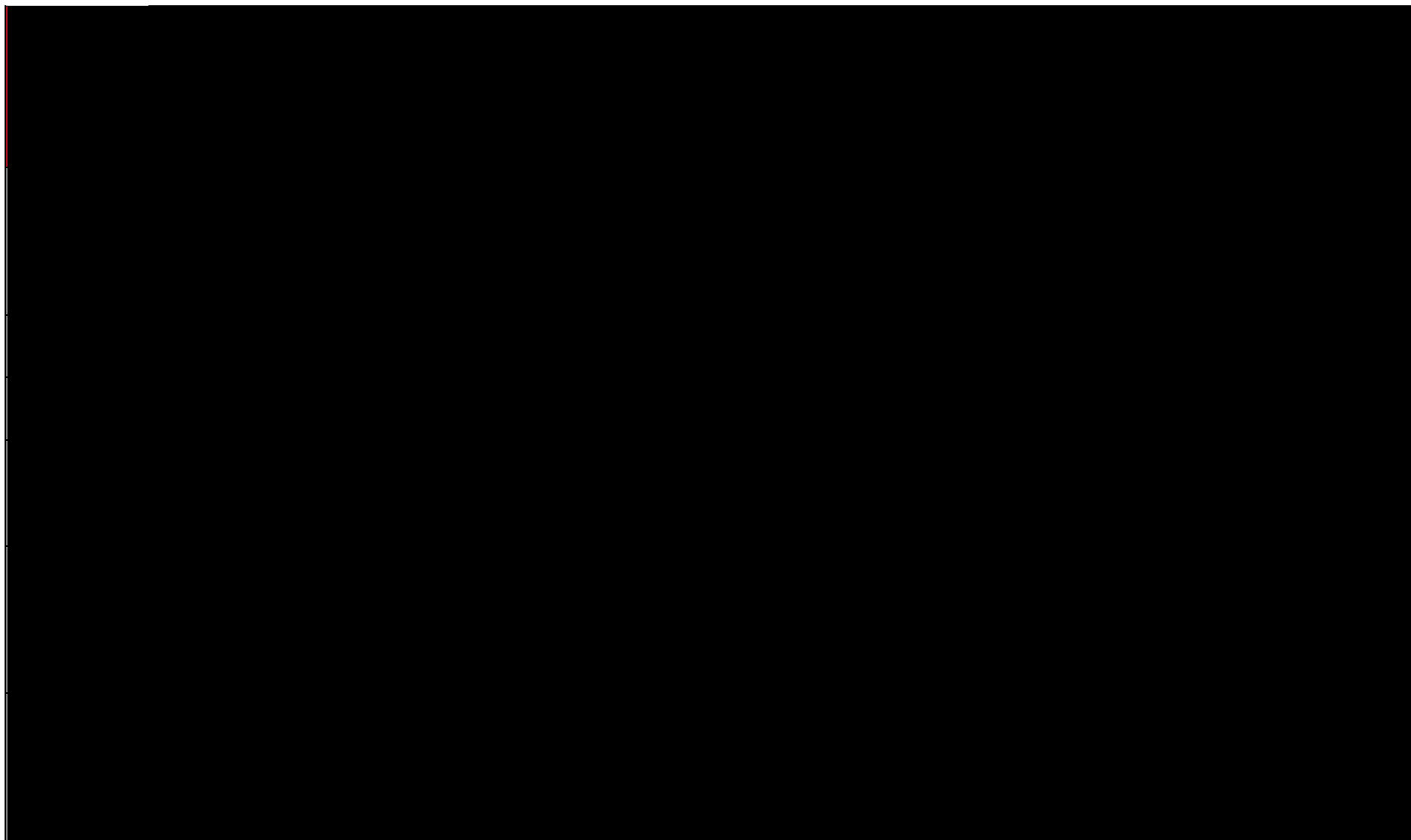
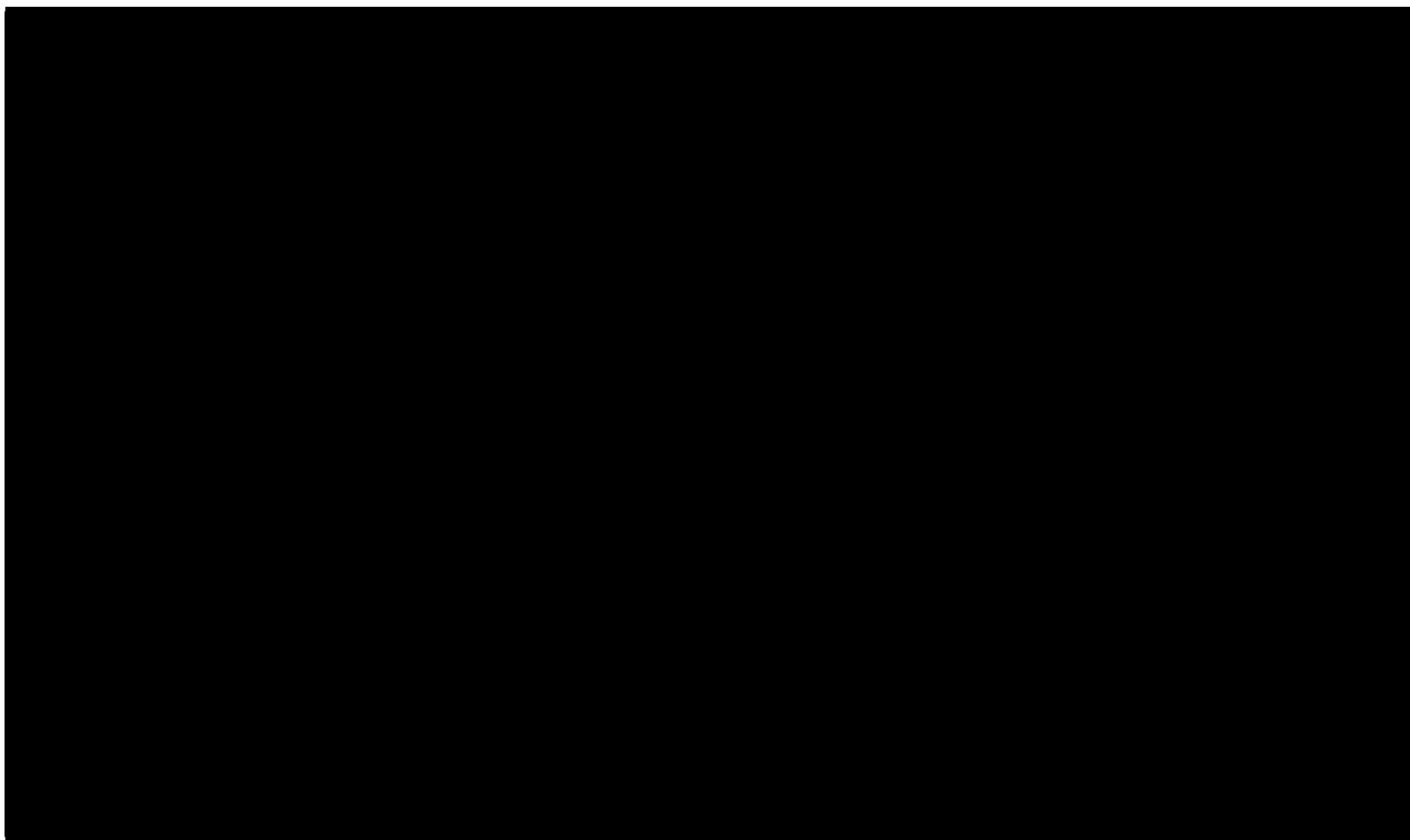


Tabela 56.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania REL vs TRP w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego







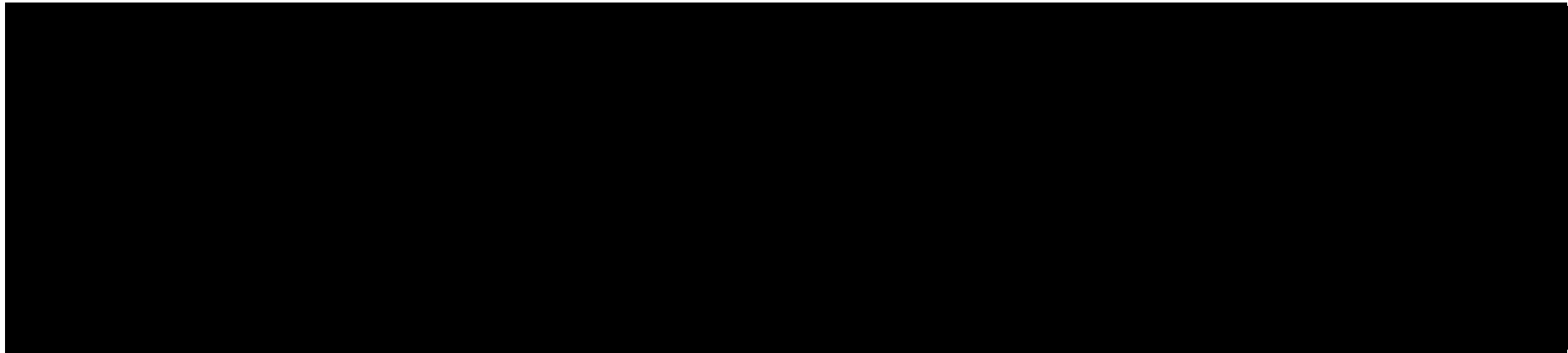
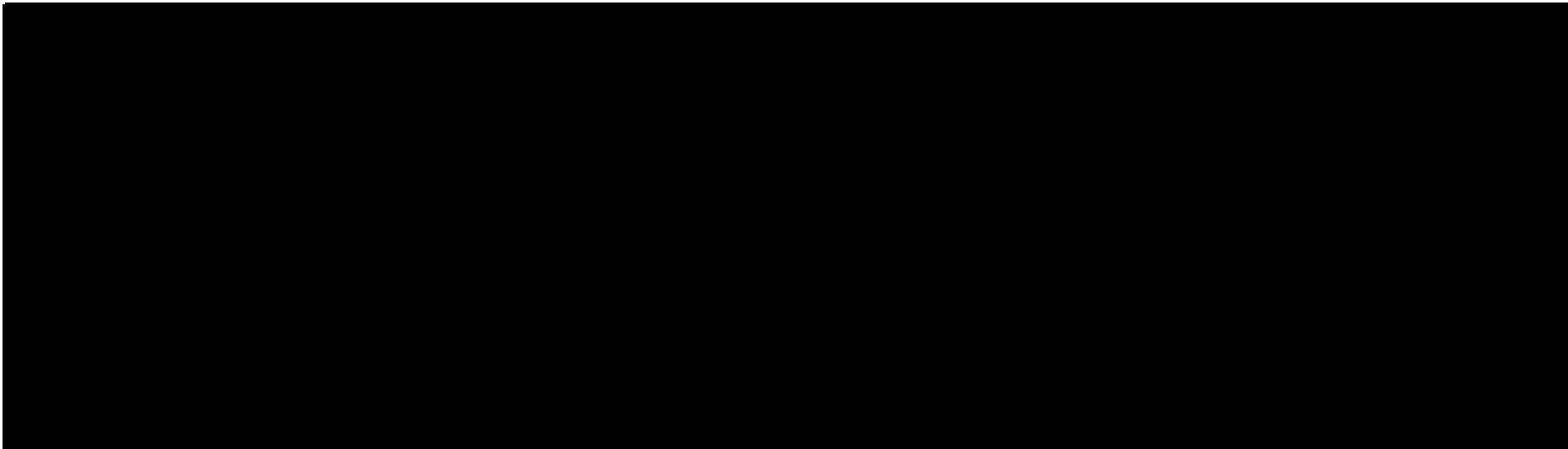
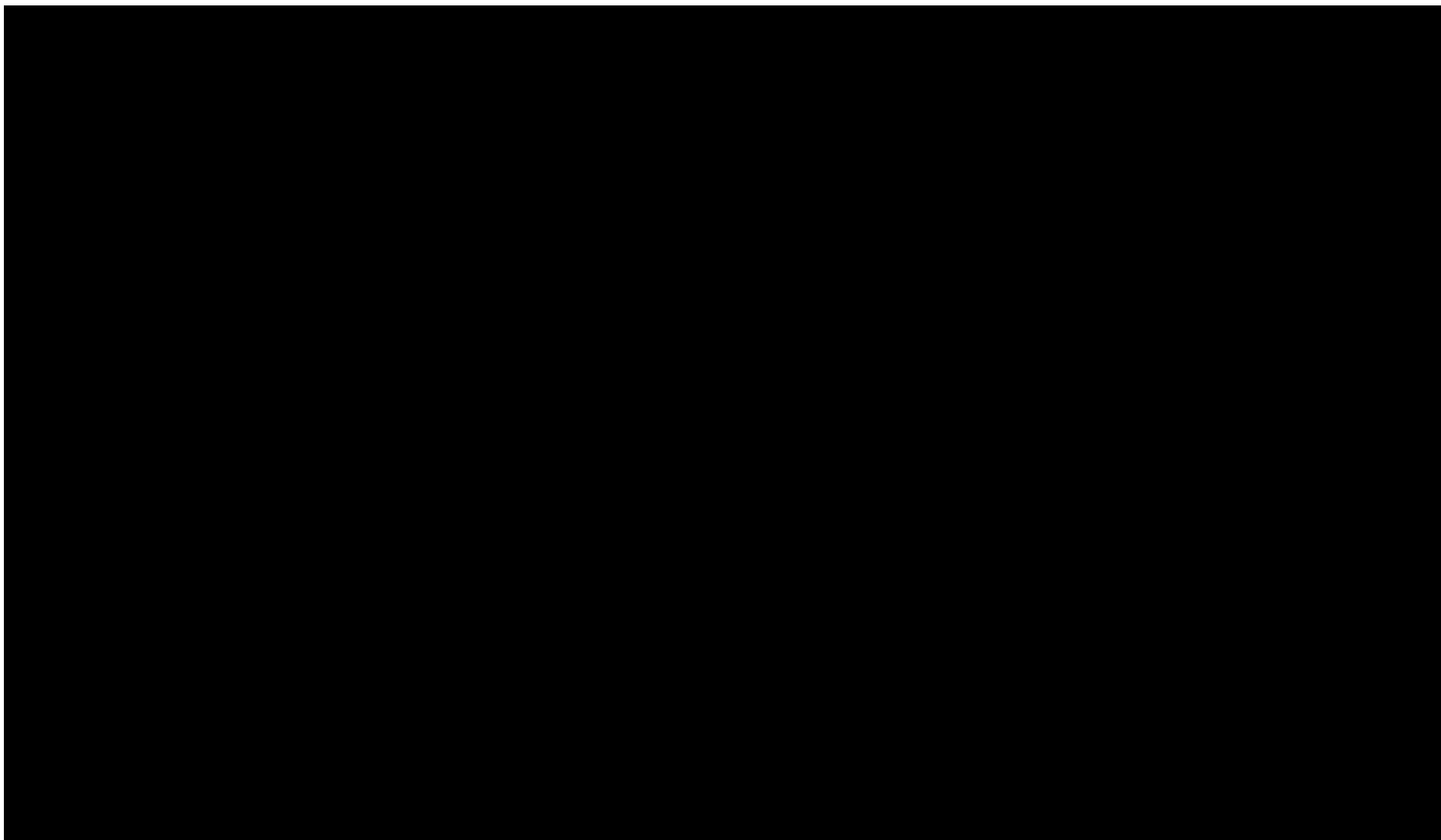


Tabela 57.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania REL vs TRP w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej





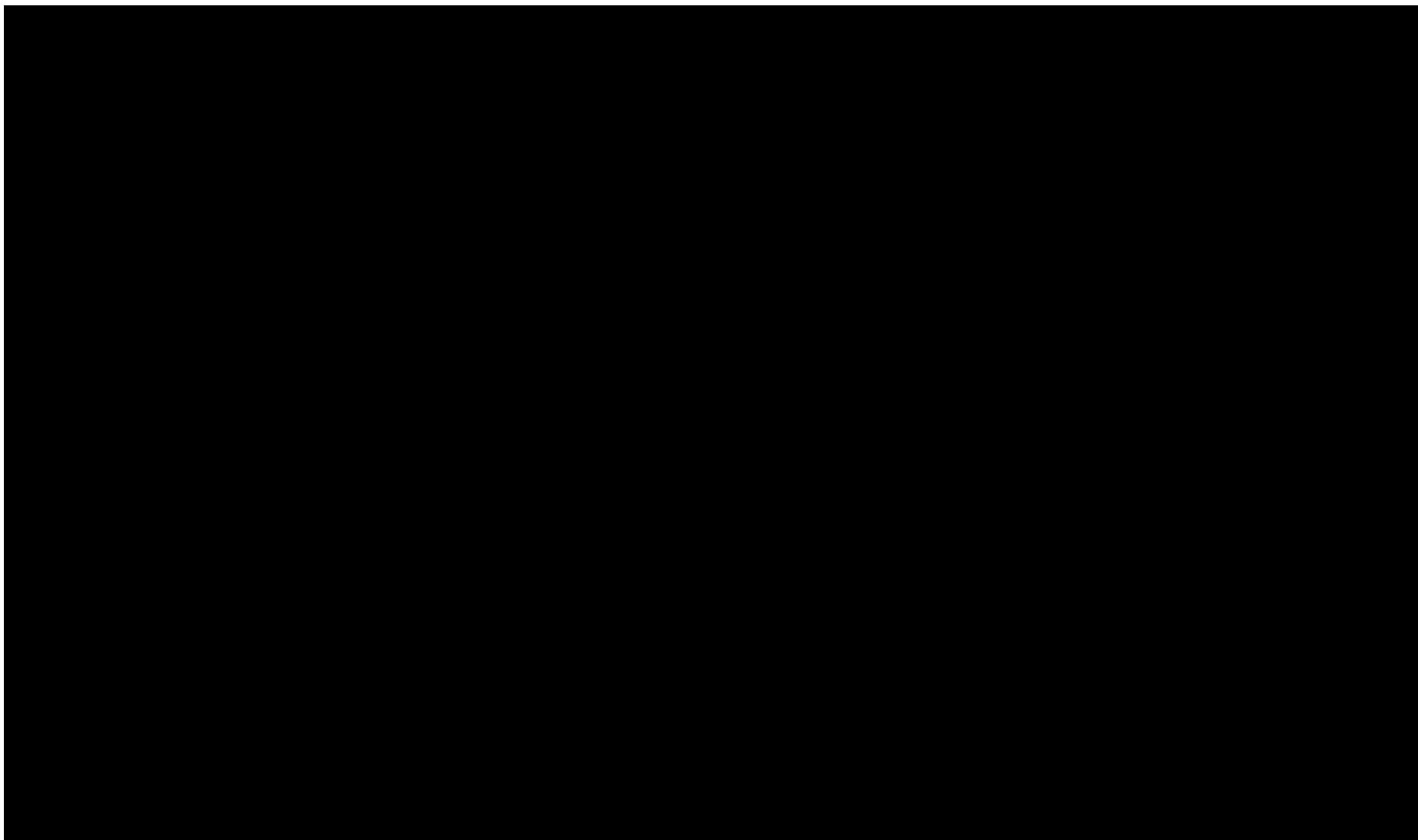
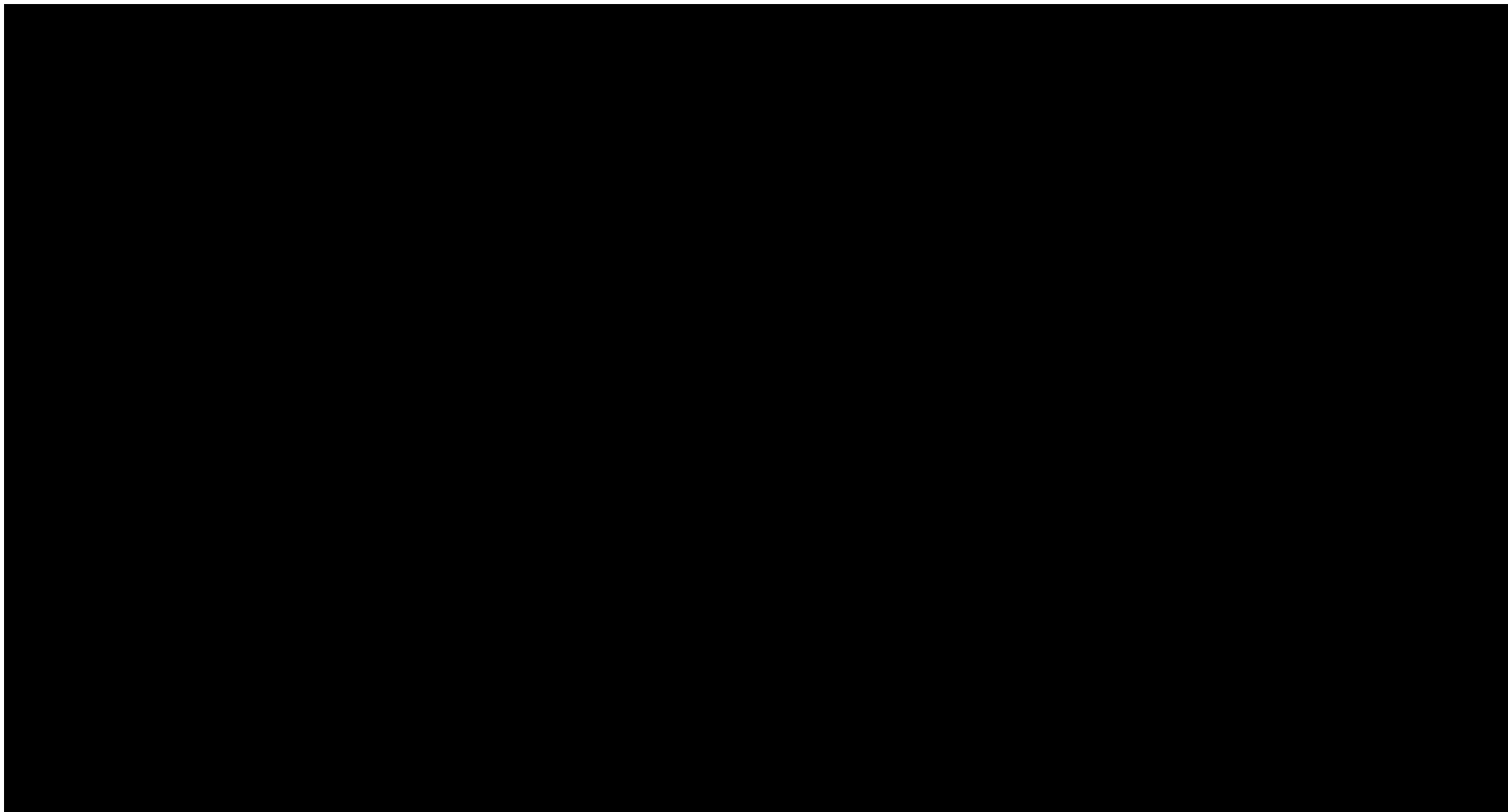
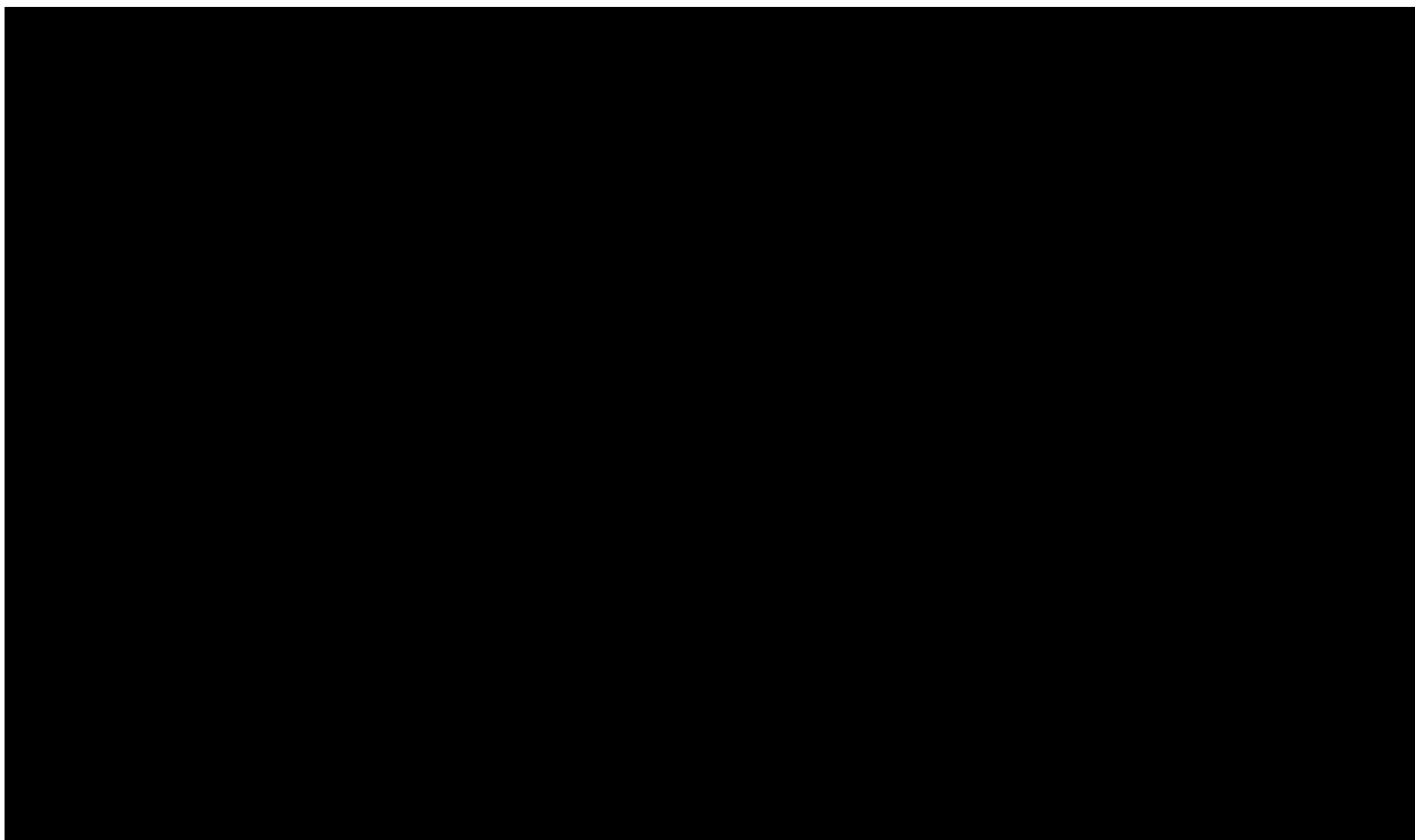


Tabela 58.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania REL vs GOS w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego





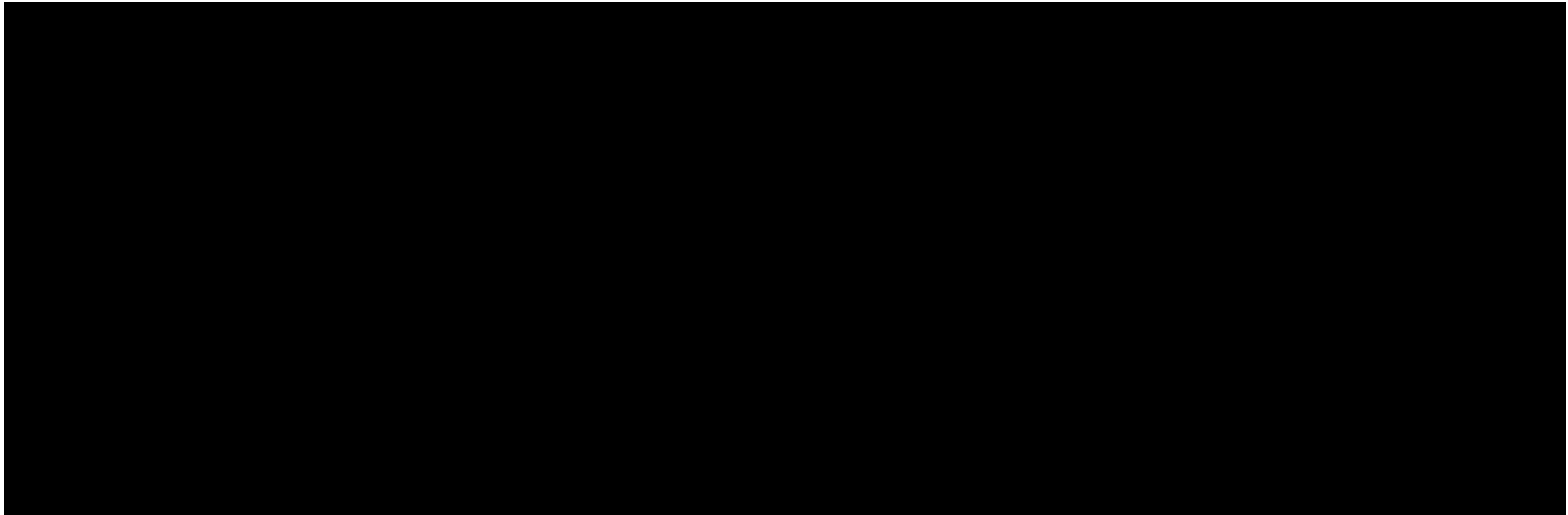
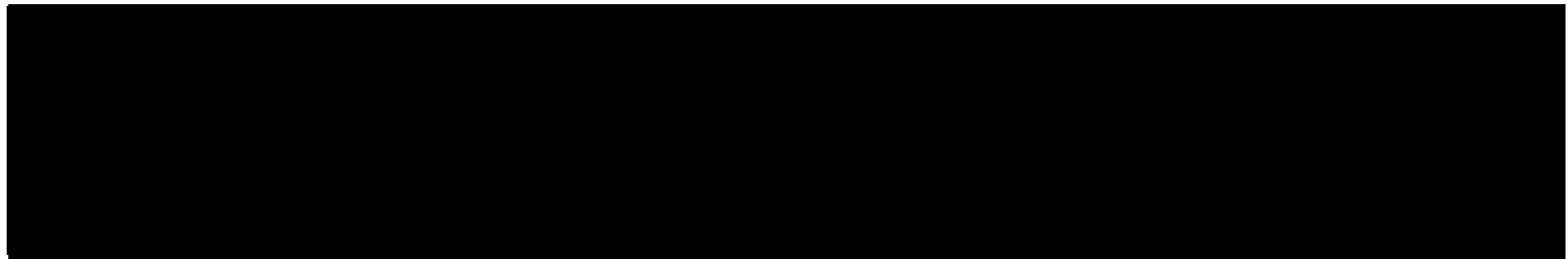
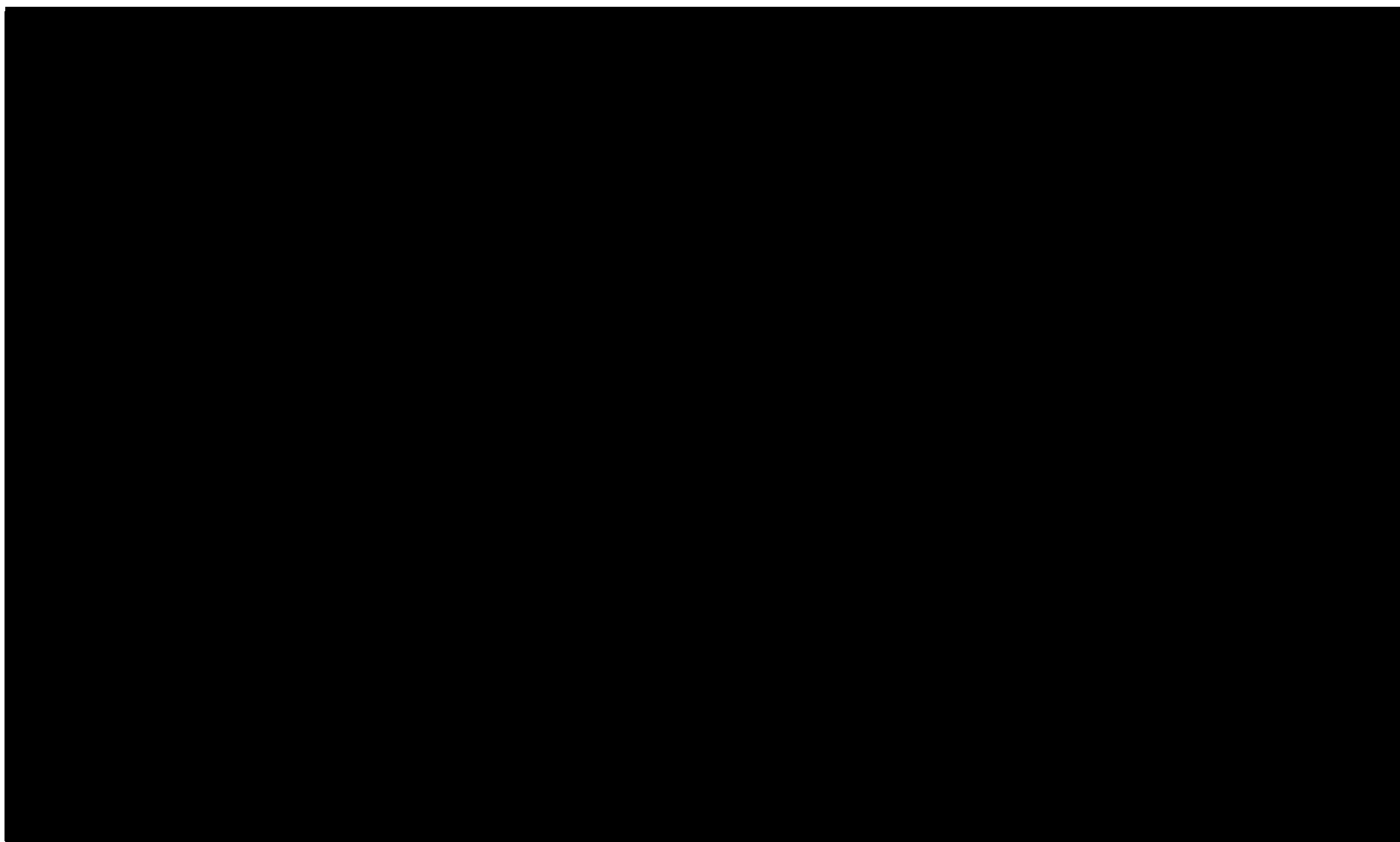
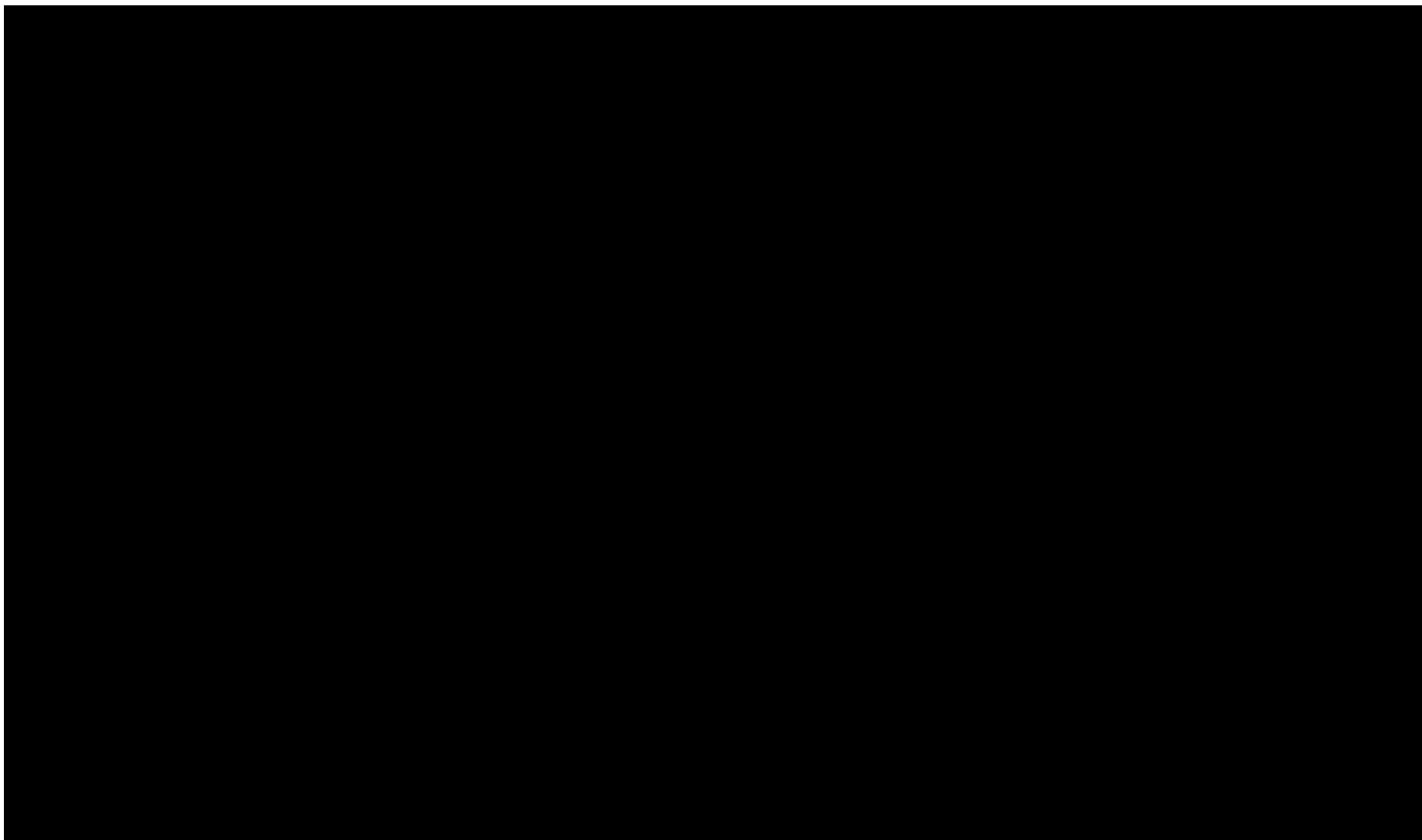


Tabela 59.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania REL vs GOS w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej







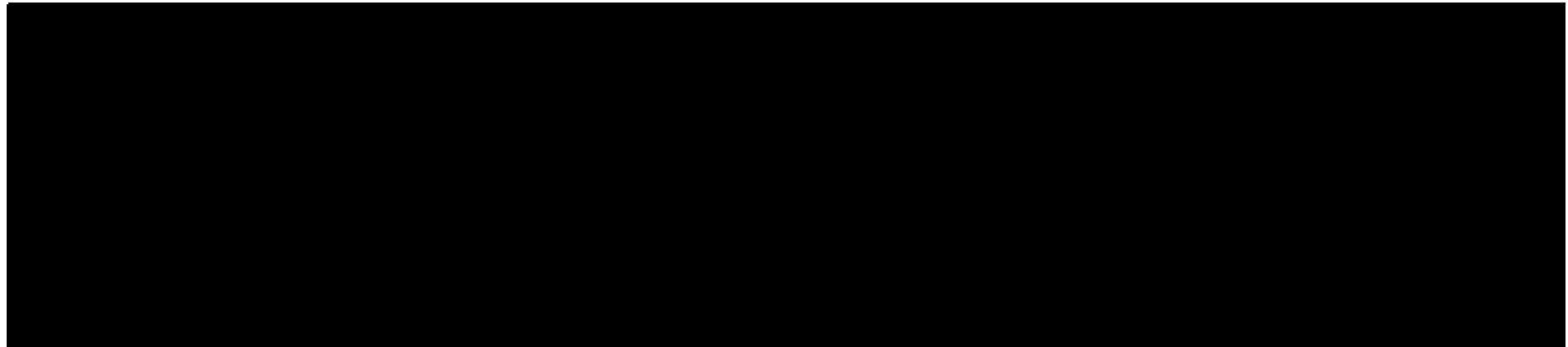
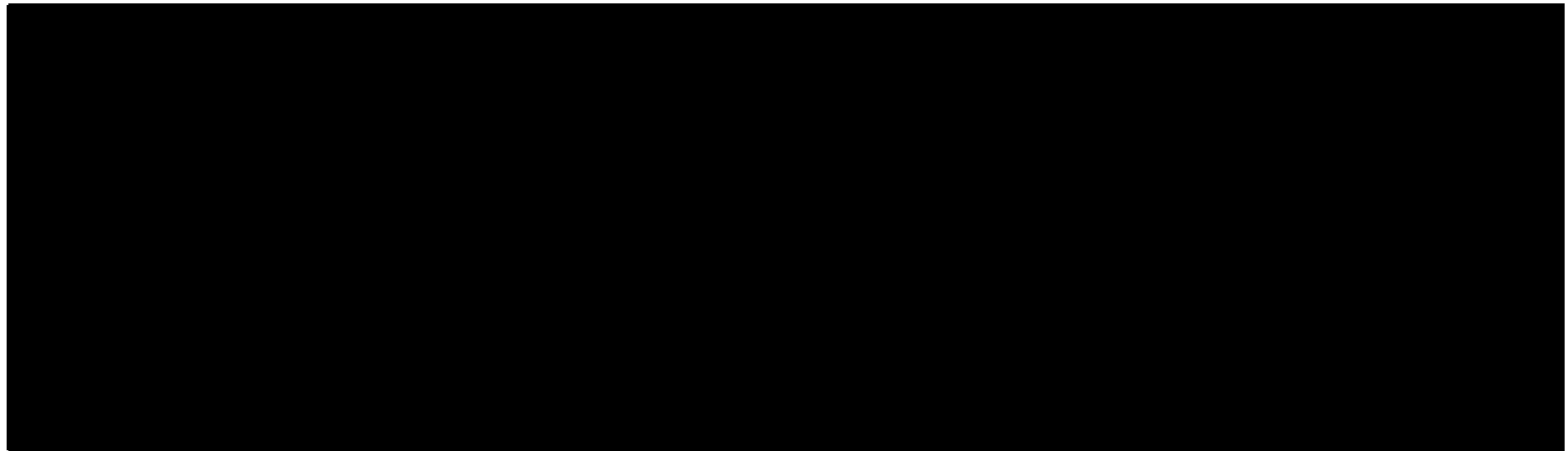
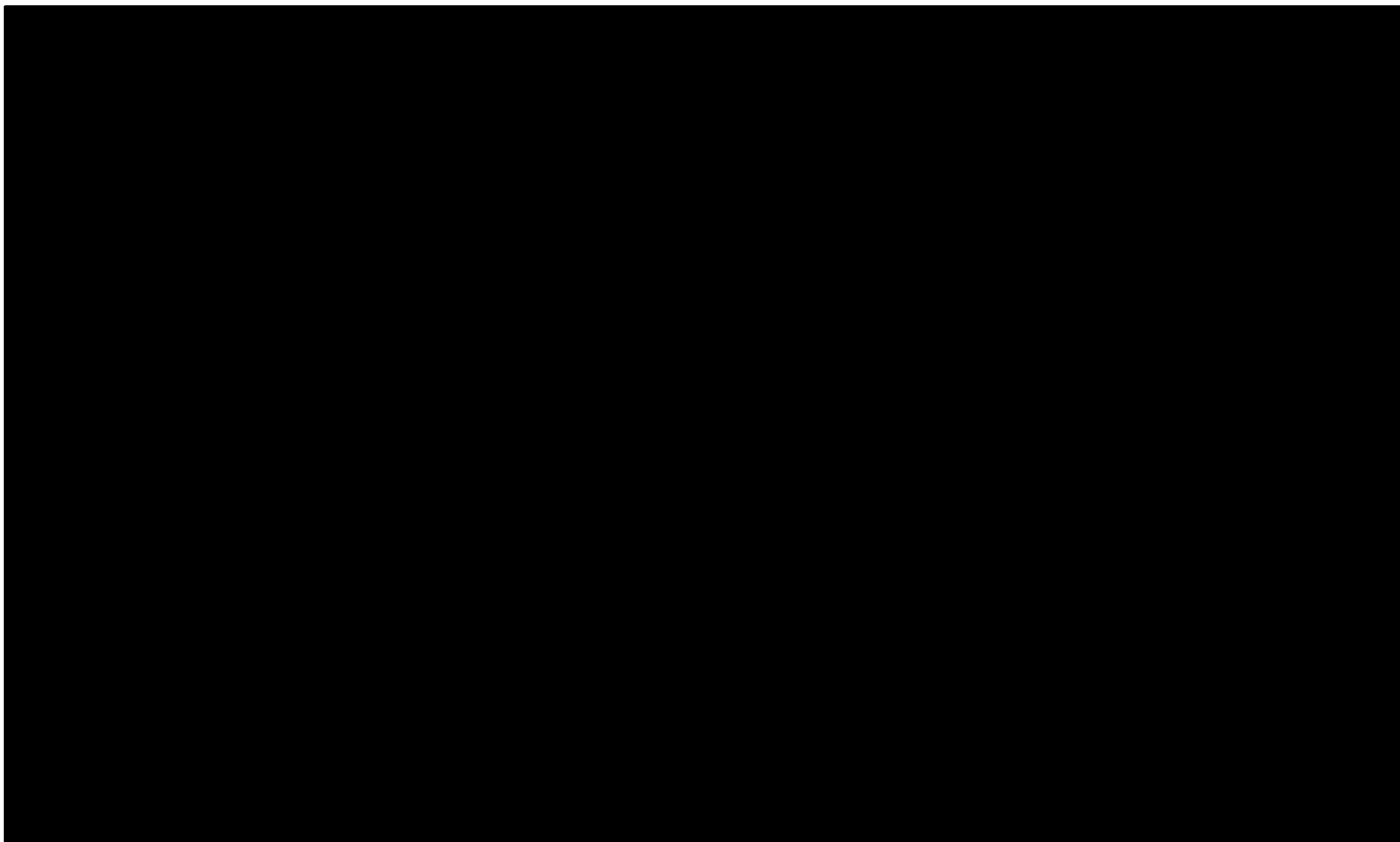


Tabela 60.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania REL vs DEG w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego





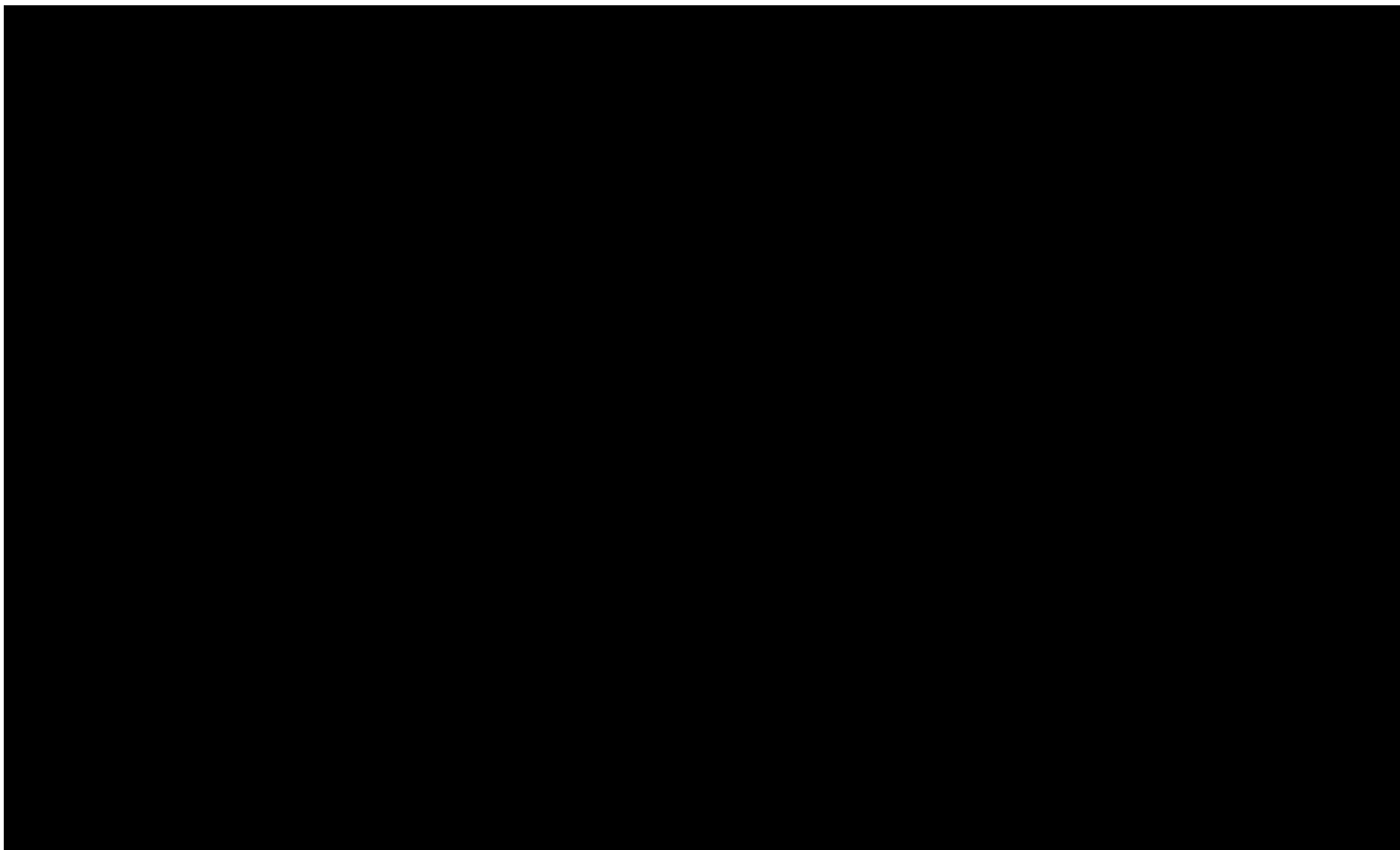
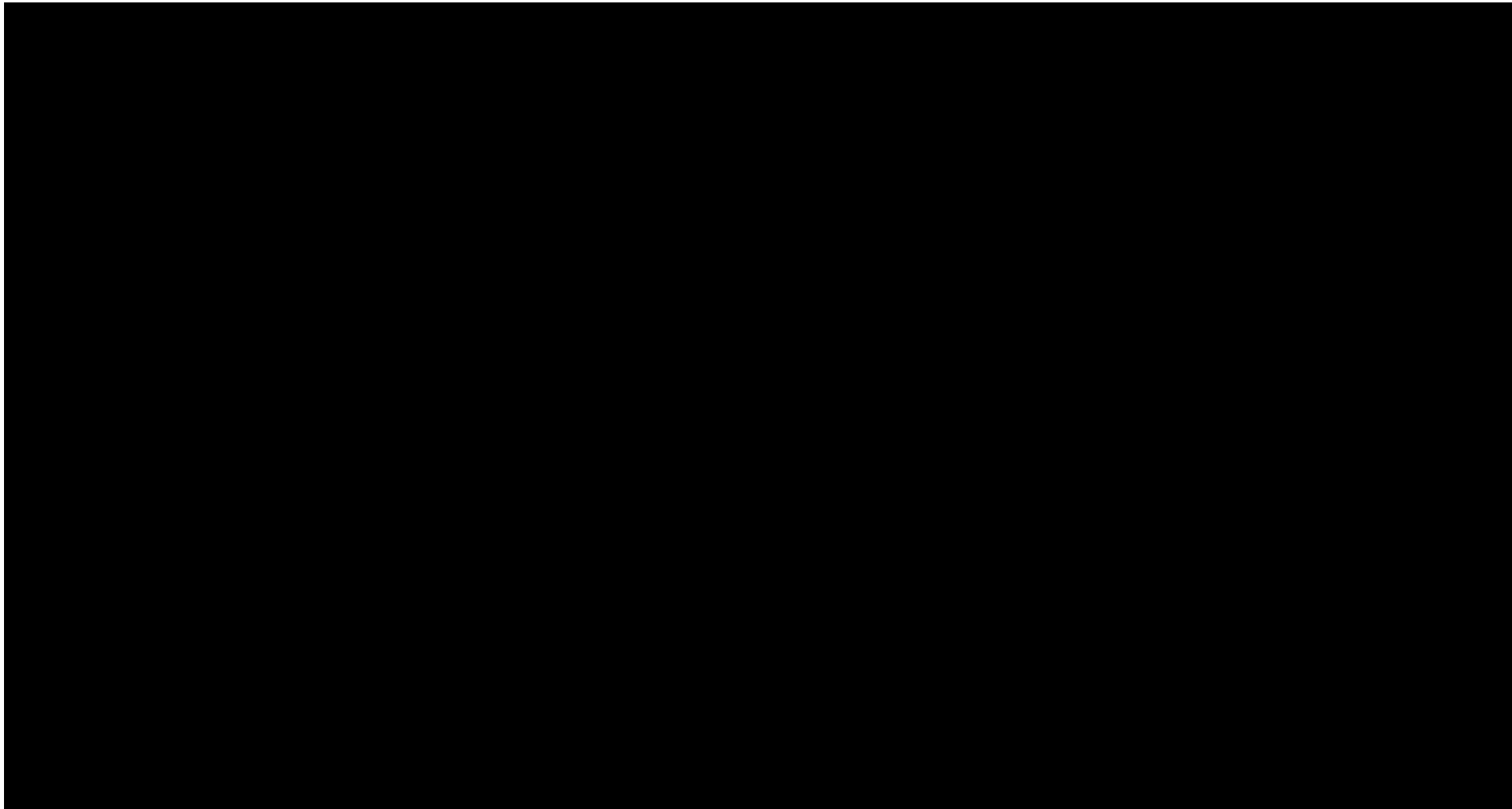
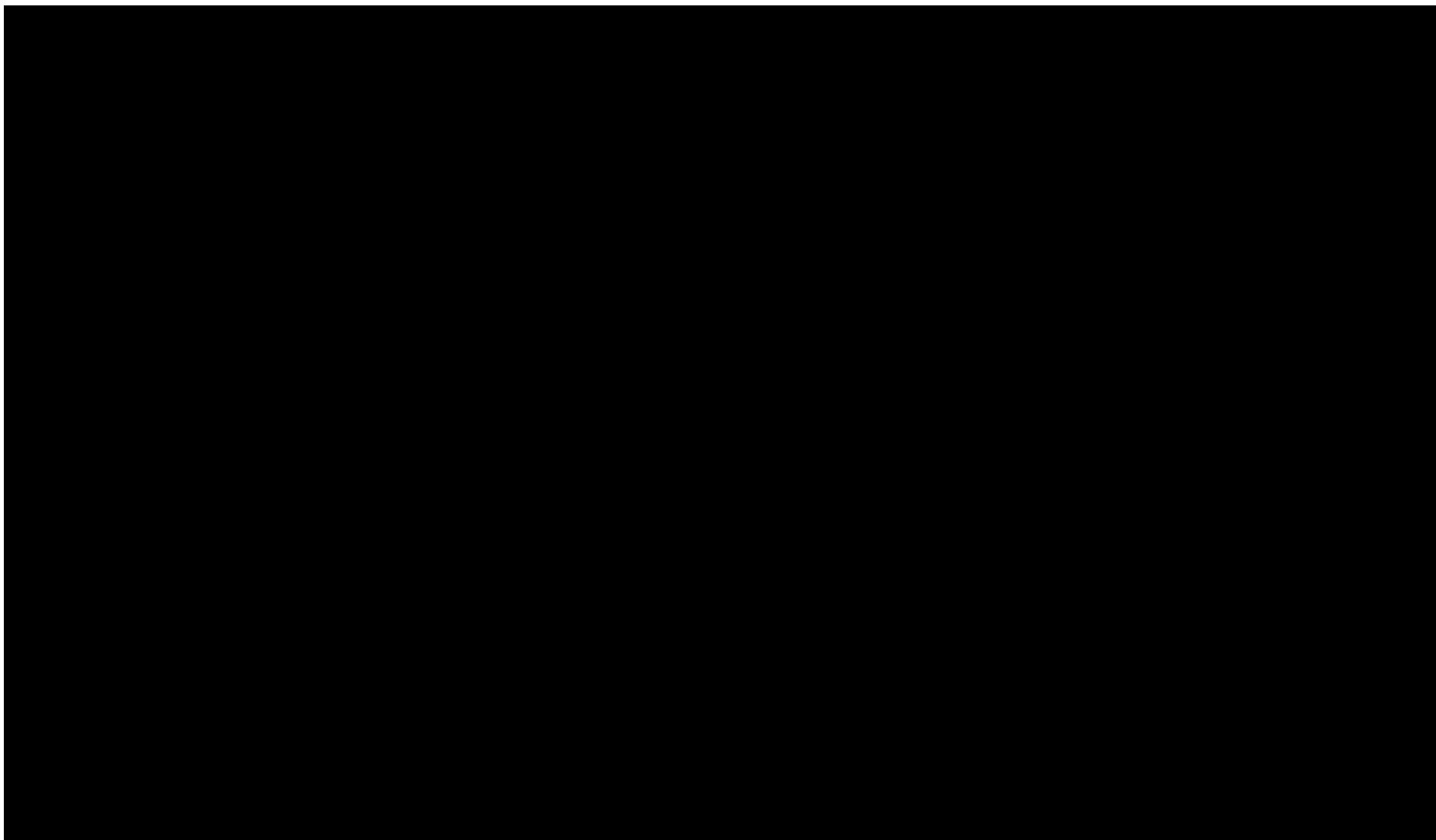
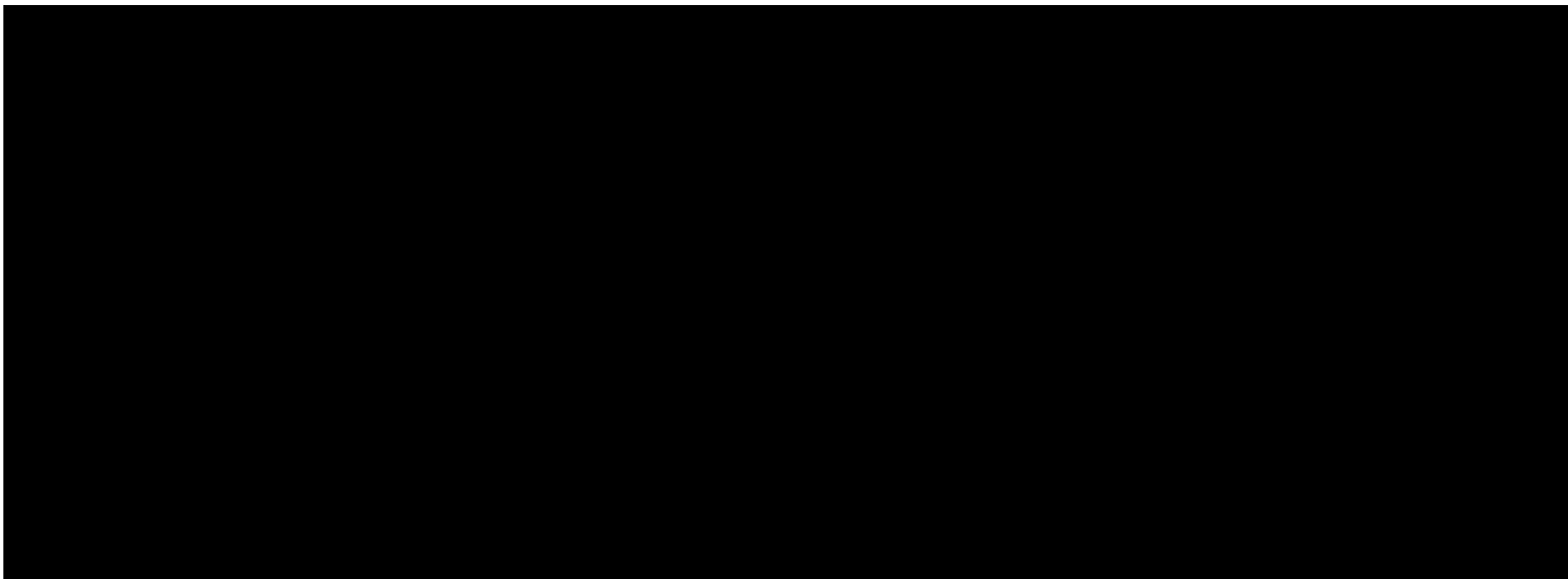


Tabela 61.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania REL vs DEG w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej







10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości.

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

Tabela 62.

Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

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

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały [REDACTED] [REDACTED] w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatorów przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 63.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – REL vs LEU (perspektywa NFZ)

[REDACTED]

Tabela 64.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – REL vs TRP (perspektywa NFZ)

[REDACTED]

Tabela 65.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – REL vs GOS (perspektywa NFZ)

[REDACTED]

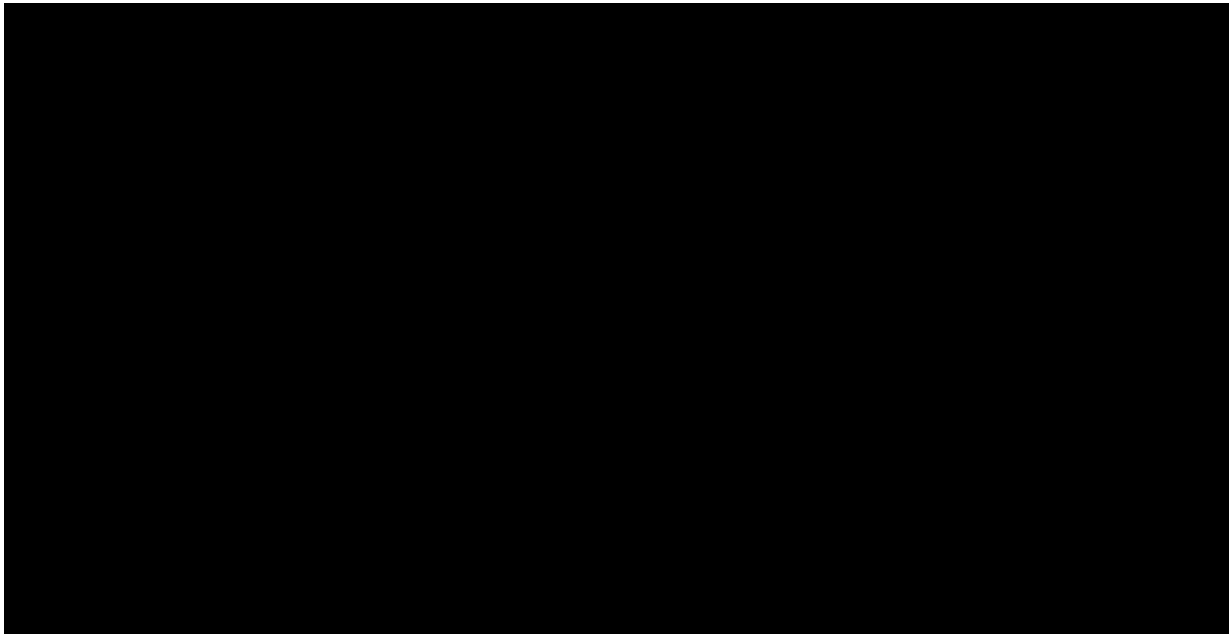
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

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

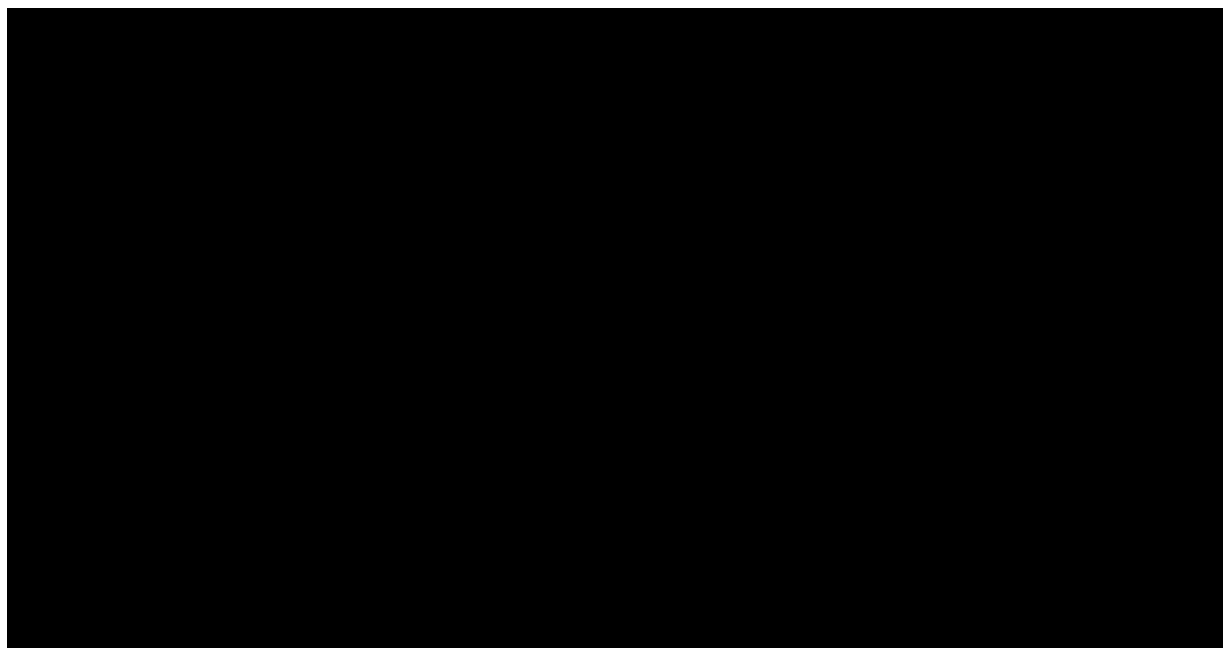
Na poniższych wykresach przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresach zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Na poniższych wykresach widać, że terapia relugoliksem

Rysunek 14.

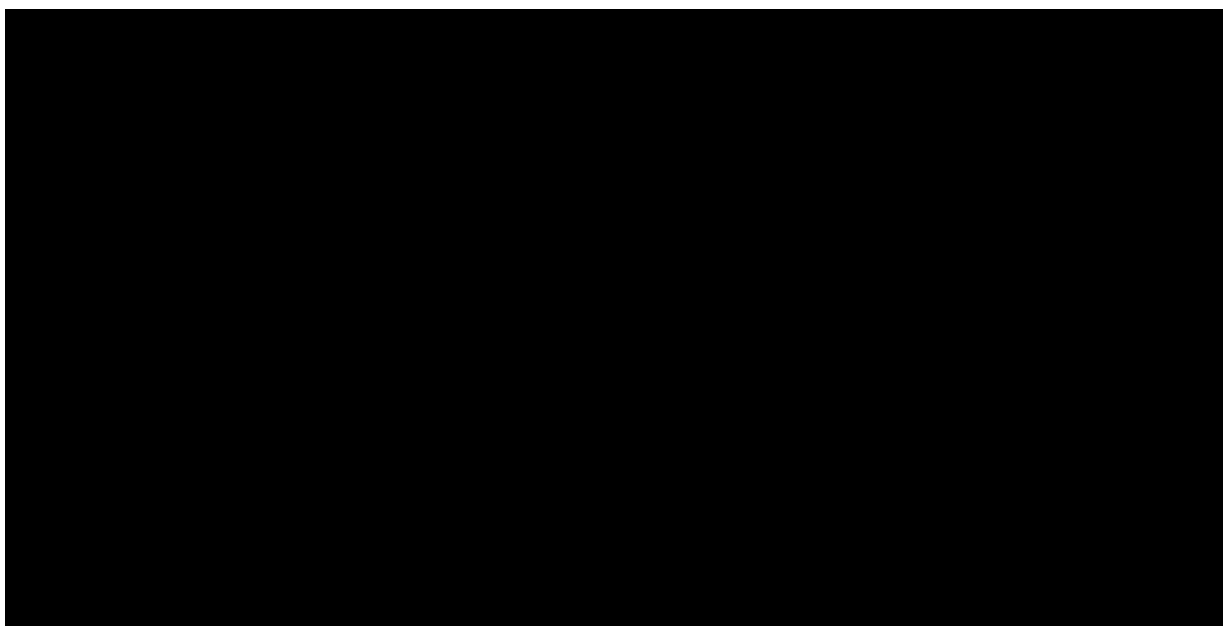
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – REL vs LEU



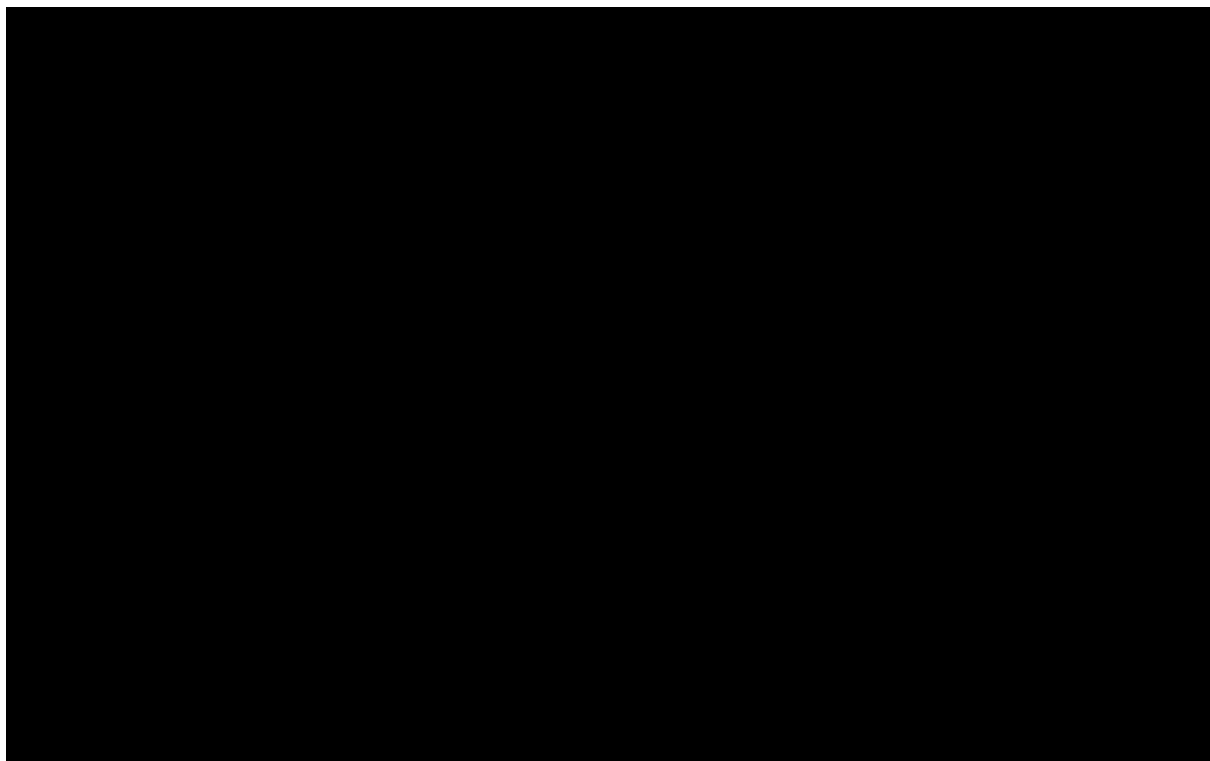
Rysunek 15.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – REL vs TRP



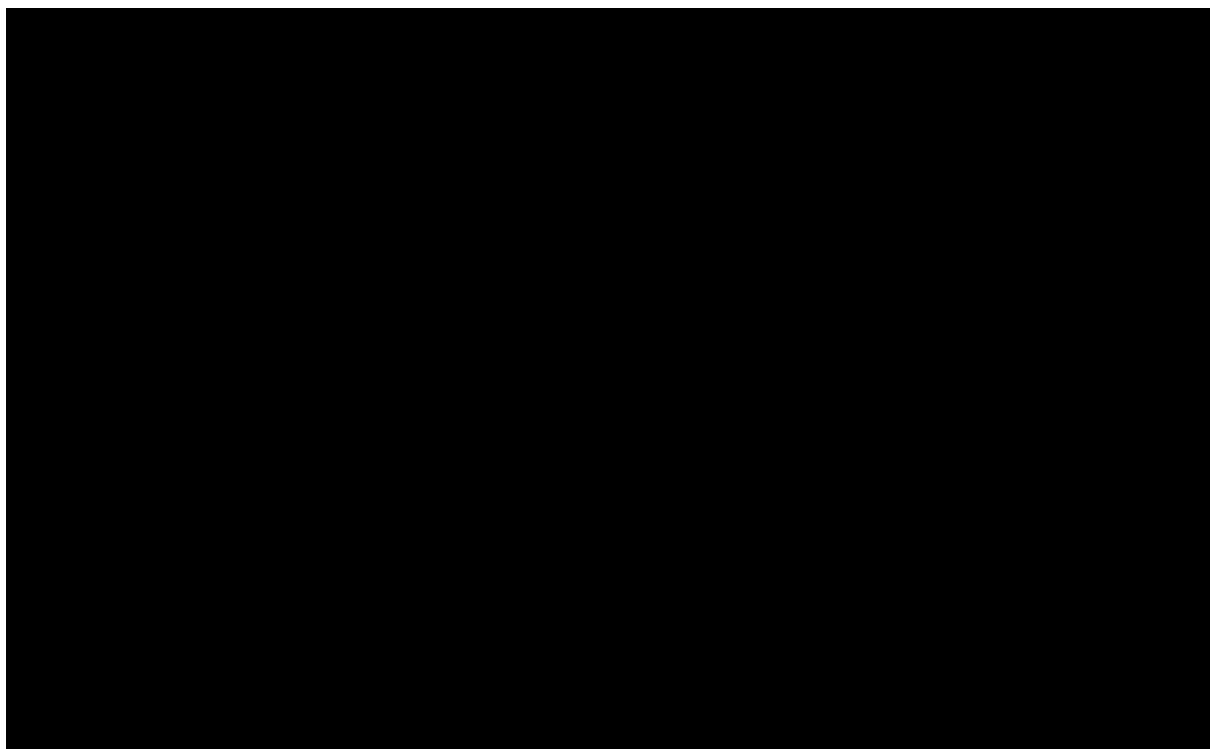
Rysunek 16.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – REL vs GOS



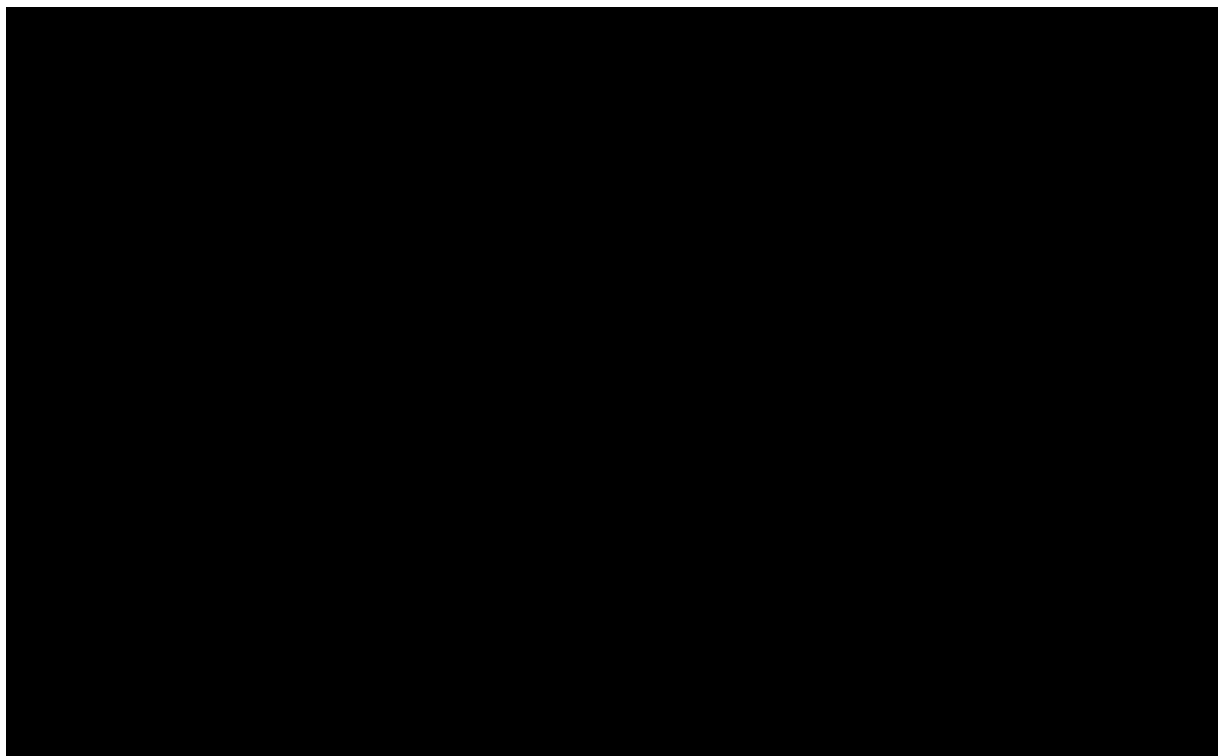
Rysunek 17.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania REL vs LEU



Rysunek 18.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania REL vs TRP



Rysunek 19.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania REL vs GOS



11. Walidacja modelu

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

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

11.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 66.
Wyniki walidacji wewnętrznej – REL vs LEU

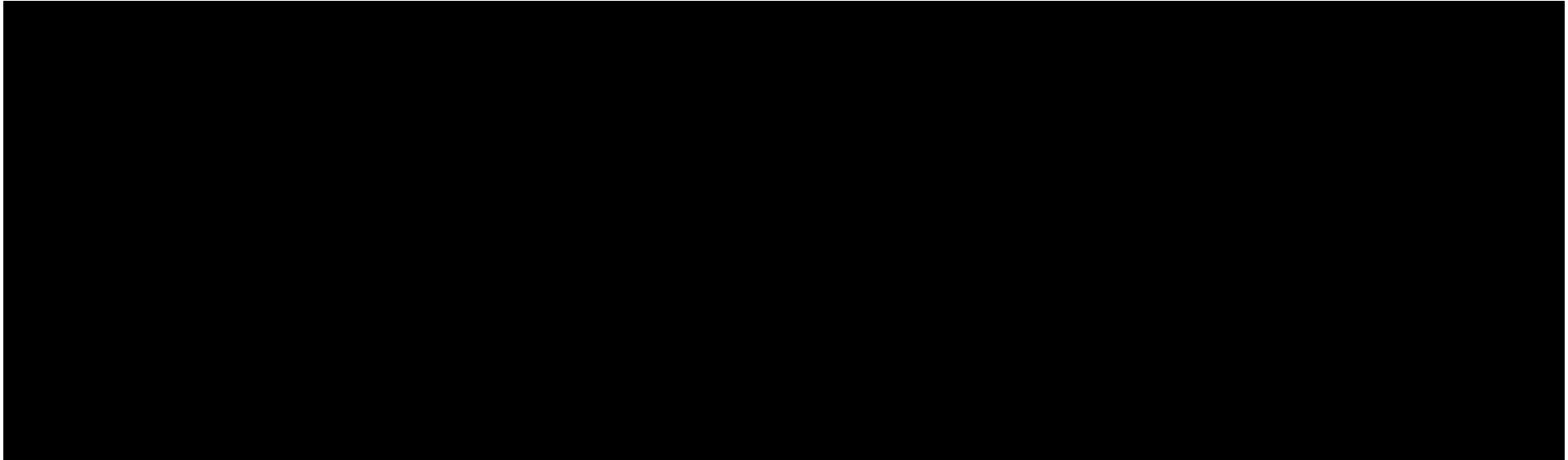
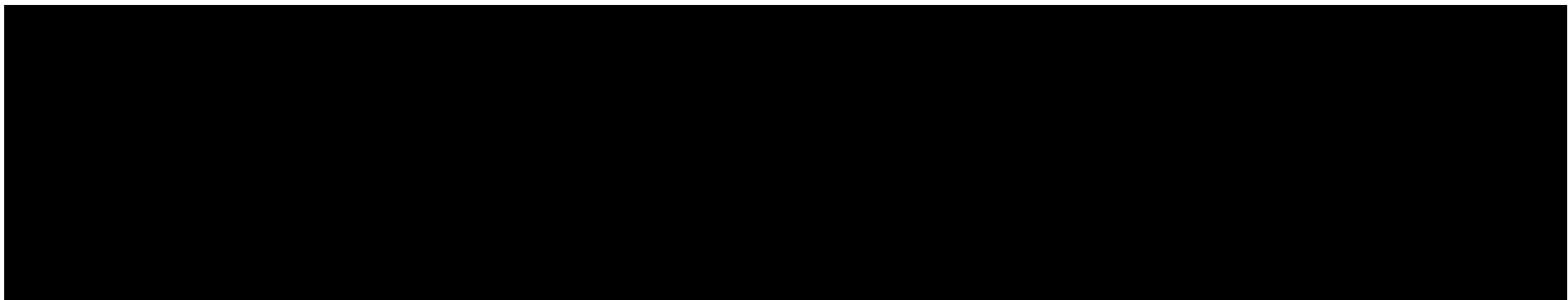


Tabela 67.
Wyniki walidacji wewnętrznej – REL vs TRP



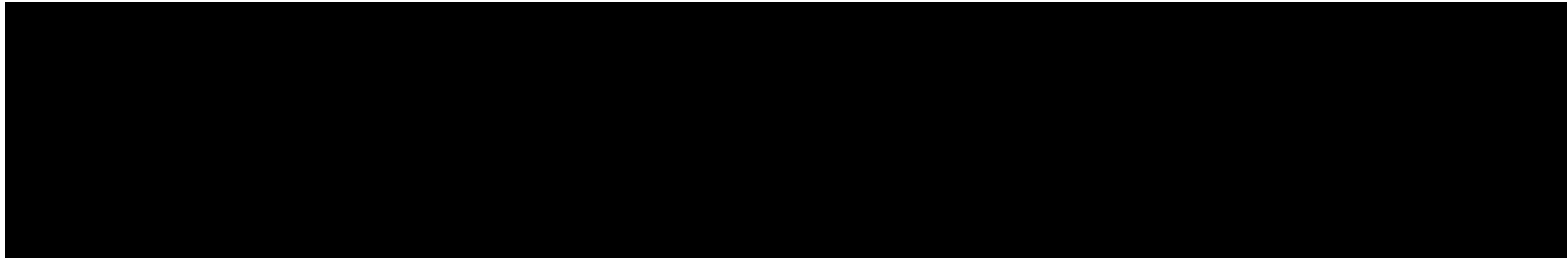


Tabela 68.
Wyniki walidacji wewnętrznej – REL vs GOS

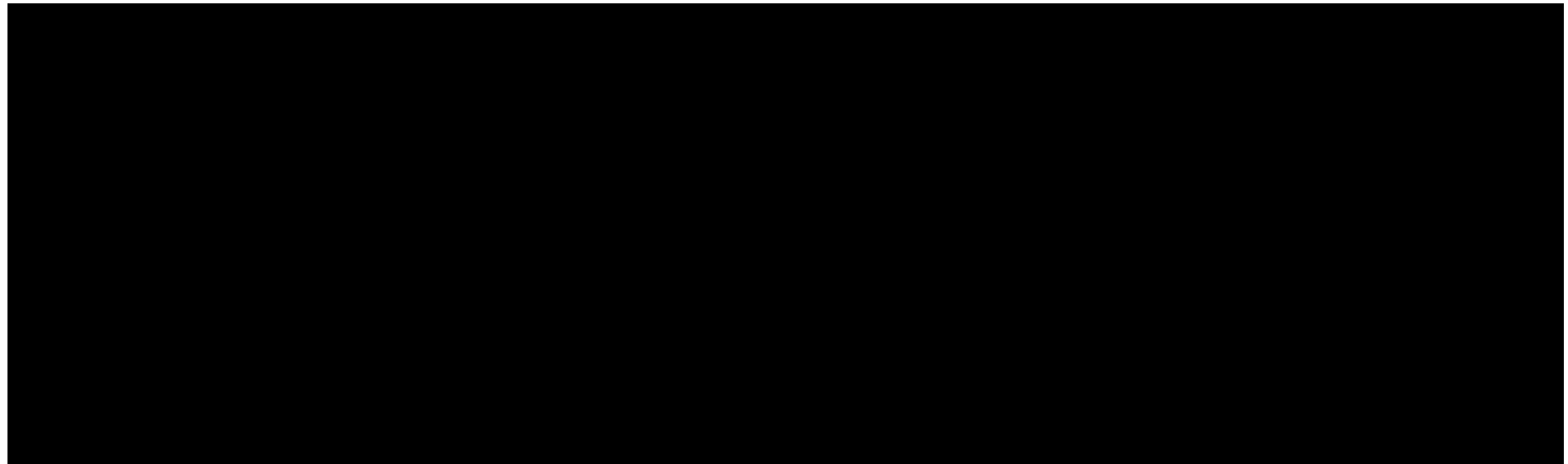
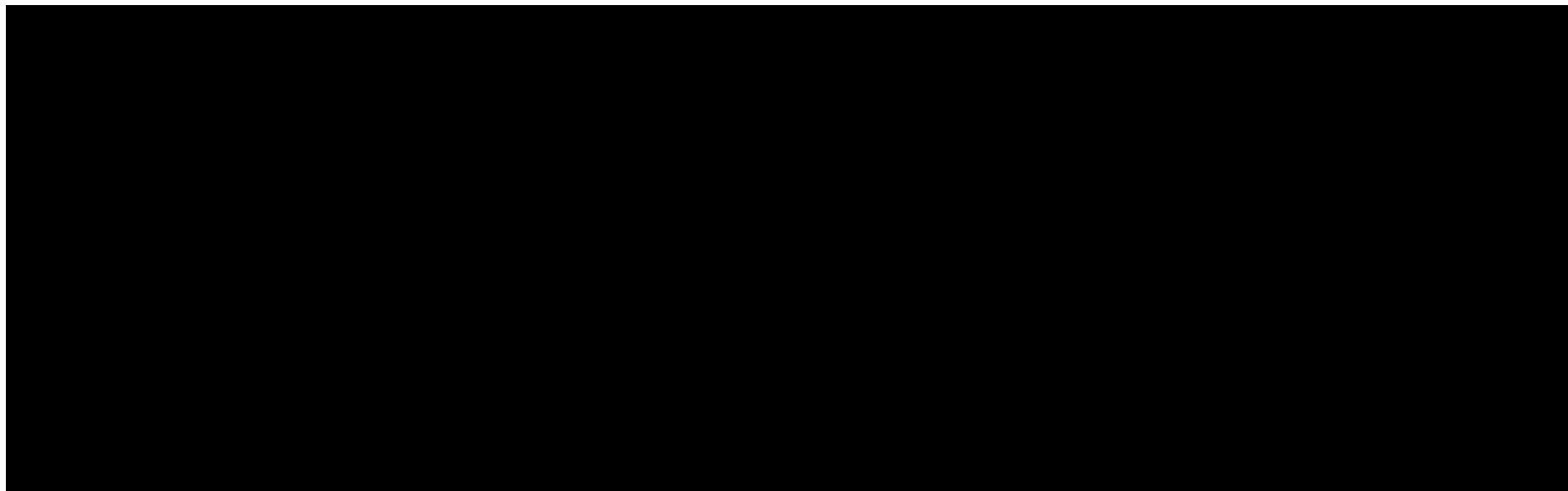


Tabela 69.
Wyniki walidacji wewnętrznej – REL vs DEG



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

W ramach walidacji nie wykryto nieprawidłowości.

Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM. Poziom dopasowania opisano w rozdziale 5.2.

11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 1 analizę ekonomiczną [NICE GID-TA11141], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Ze względu na wczesny etap oceny przez Brytyjską Agencję Oceny Technologii Medycznych raportu NICE GID-TA11141 do momentu złożenia wniosku nie opublikowano żadnych danych dotyczących sposobu wykonania modelu, w ramach którego dokonano oceny opłacalności stosowania relugoliksu w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

11.3. Walidacja zewnętrzna

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

12. Ograniczenia

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

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, powierzchnia ciała) dla chorych na podstawie badania *HERO* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Do kategorii kosztowych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy zaliczono: koszty leków stosowanych w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, koszty związane z przepisaniem i podaniem leków, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, koszty opieki paliatywnej.

Wycenę poszczególnych zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem uderzenia gorąca przyjęto na podstawie świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego koszt zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* wynosi 75,00 PLN.

Ze względu na wykazanie w ramach *Analizy klinicznej* podobnej skuteczności między REL a DEG założono takie same prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obu ramionach. [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto we wszystkich ramionach leczenia (interwencja oraz komparatory) przyjęto taki sam czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Jako iż w ramach *Analizy klinicznej* wykazano podobną skuteczność między REL a DEG postanowiono w przypadku powyższego porównania zastosować technikę minimalizacji kosztów (CMA). Natomiast ze względu na wykazanie w *Analizie klinicznej* istotnej klinicznie przewagi dla REL w przypadku porównania z LEU [REDACTED]

[REDACTED] zdecydowano się na zastosowanie techniki kosztów-użyteczności.



Przyjęto długość jednego cyklu wynoszącą 3 miesiące, tj. 91,31 dni.

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

Dla parametrów i scenariuszy, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości.

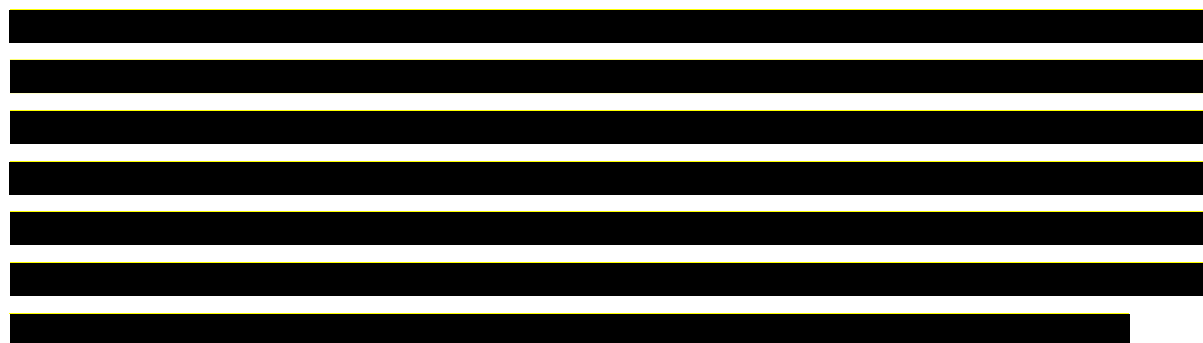
Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania relugoliku względem leuproreliny, tryptoreliny oraz gosereliny w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności. Ponadto wykonano ocenę opłacalności stosowania relugoliku względem degareliku we wnioskowanym wskazaniu przy użyciu techniki minimalizacji kosztów, której wynikiem jest całkowity koszt inkrementalny porównywanych terapii.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych, danych refundacyjnych NFZ, Sprawozdania NFZ, Komunikatu DGL* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy.

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



Obecną drogę podania dostępnych agonistów LHRH oraz antagonistów GnRH stanowią iniekcje o powolnym uwalnianiu, możliwe do wykonania tylko przez pracownika ochrony zdrowia w klinice lub w trybie ambulatoryjnym. Wiąże się to z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia, zwiększonym obciążeniem klinicznym i związanymi z tym kosztami opieki. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z tym leczeniem istnieje potrzeba przerwania terapii, a ustąpienie zdarzeń niepożądanych może potrwać nawet do kilku

miesiący [*ChPL Eligard*®, *ChPL Zoladex*®, *ChPL Firmagon*®, *Crawford 2019*]. ADT stosowana za pomocą iniekcji, w tym agoniści LHRH, mogą ponadto opóźnić powrót testosteronu do normalnego zakresu przez miesiące lub lata po zaprzestaniu leczenia. U części chorych kastracja utrzymuje się przez dłuższy okres czasu, co powoduje przedłużony wpływ na jakość życia, nawet gdy terapia nie jest już wymagana [*Nascimento 2019*]. Odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną mogą stanowić leki z grupy antagonistów GnRH, stosowane doustnie. Leki te, zapewniają szybszą supresję testosteronu i lepszą kontrolę PSA, a także korzystniejszy profil bezpieczeństwa m.in. nie powodują reakcji w miejscu wstrzyknięcia, a ponadto wyniki badań wskazują, że mogą wiązać się z mniejszym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych. Zapewniają także szybszy powrót testosteronu do prawidłowego zakresu po przerwaniu leczenia [*Shore 2020*].

Finansowanie relugoliksu u chorych przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Ponadto, finansowanie leku przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r.*).

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację: *NICE GID-TA11141*. Ze względu na wczesny etap oceny przez Brytyjską Agencję Oceny Technologii Medycznych raportu *NICE GID-TA11141* do momentu złożenia wniosku nie opublikowano żadnych danych dotyczących oceny opłacalności stosowania relugoliksu w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

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

W przypadku porównania REL vs LEU, REL vs TRP oraz REL vs GOS na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności ma:

[REDACTED]

W przypadku porównania REL vs DEG na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** największy wpływ na wartość całkowitego kosztu inkrementalnego ma:

[REDACTED]

[REDACTED]

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

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

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 70.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR utility OR utilities OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	4 689 747
#2	("prostatic" OR "prostate")	260 645
#3	#1 and #2	55 667
#4	("cancer" OR "cancers" OR "carcinoma" OR "carcinomas" OR "tumor" OR "tumors" OR "tumour" OR "tumours" OR "tumoral" OR "neoplasm" OR "neoplasms" OR "neoplasia" OR "neoplasias" OR "neoplastic" OR "malignancy" OR "malignancies" OR "malignant")	5 126 088
#5	#3 AND #4	48 290
#6	("advanced" OR "hormone-sensitive" OR "hormone sensitive" OR "hormone-dependent" OR "hormone dependent" OR "androgen-dependent" OR "androgen dependent" OR "androgen-sensitive" OR "androgen sensitive" OR "castration-naive" OR "castration naive" OR "castration-sensitive" OR "castration sensitive" OR "castrate naive" OR "non-castrate" OR "non castrate" OR "hormone-naive" OR "hormone naive")	852 726
#7	#5 AND #6	5 819
#8	("HSPC" OR "ADPC" OR "CSPC")	2 445
#9	#7 AND #8	43

Data ostatniego wyszukiwania: 08.03.2023 r.

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

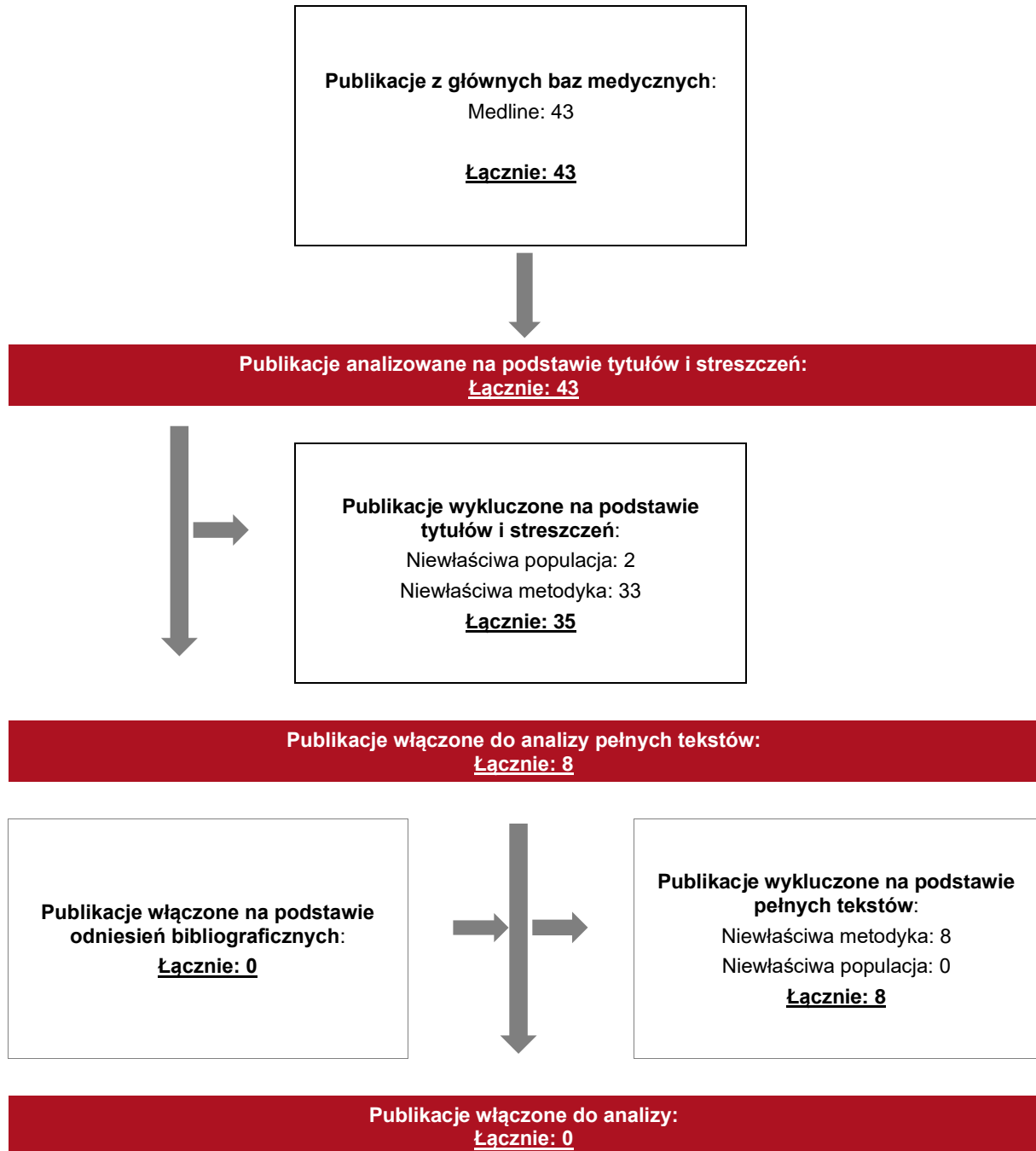
15.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 20.

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



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 43 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 8 publikacji. Po przeprowadzeniu analizy pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji do oceny jakości życia chorych.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ze względu na brak odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych dla populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym postanowiono rozszerzyć kryteria włączenia badań do oceny jakości życia chorych do przeglądu systematycznego. W przypadku kryterium populacyjnego zdecydowano się uwzględnić wszystkich chorych na raka gruczołu krokowego.

W związku z powyższym ponownie wykonano przegląd systematyczny dla rozszerzonych kryteriów włączenia badań do oceny jakości życia chorych, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.1.5. Kryteria włączenia (rozszerzone) i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały zmodyfikowane ze względu na brak odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego według kryteriów opisanych w rozdziale 15.1.1.

Kryteria włączenia badań:

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

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.1.6. Strategia wyszukiwania - rozszerzone kryteria włączenia

W przypadku przeglądu systematycznego wykonanego w oparciu o zmodyfikowane kryteria włączenia badań do oceny jakości życia, zastosowano strategię wyszukiwania przedstawioną w rozdziale 15.1.2.

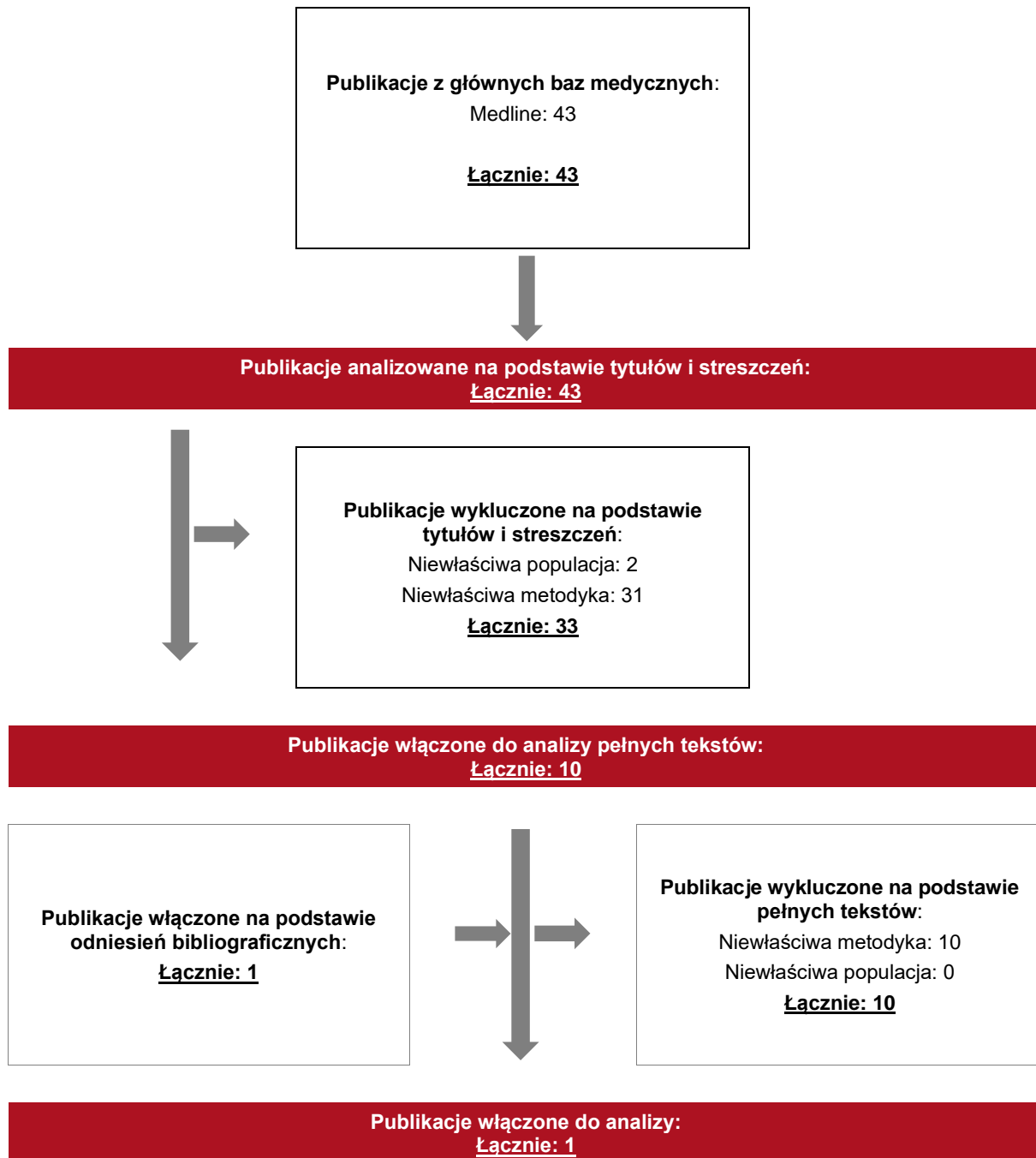
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia dorosłych mężczyzn chorych na raka gruczołu krokowego, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

15.1.7. Selekcja badań – rozszerzone kryteria włączenia

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia w rozdziale 15.1.5.

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

Rysunek 21.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



15.1.8. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy – rozszerzone kryteria włączenia

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 43 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 10 publikacji. Po przeprowadzeniu analizy pełnych tekstów ostatecznie do analizy na podstawie odniesień bibliograficznych włączono 1 publikację do oceny jakości życia chorych.

15.1.9. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 1 publikację do oceny jakości życia chorych: *van Andel 2008*.

W ramach publikacji *van Andel 2008* dokonano oceny jakości życia chorych na raka gruczołu krokowego za pomocą kwestionariusza QLQ-PR25. Kwestionariusz QLQ-PR25 stworzony przez EORTC składa się z 25 pytań oceniających: nasilenie objawów jelitowych, objawów związanych z leczeniem hormonalnym, nietrzymaniem moczu, aktywnością seksualną, funkcjami seksualnymi oraz objawami urologicznymi. Objawy te, oceniane są w skali 1-4, gdzie 1 oznacza brak dolegliwości, a 4 oznacza poważne dolegliwości. Wszystkie wyniki skali QLQ-PR25 zostały przekształcone liniowo do skali 0-100, przy czym wyższe wyniki odzwierciedlają większe nasilenie objawów (objawy związane z układem moczowym, jelitami, leczeniem hormonalnym) lub wyższy poziom funkcjonowania seksualnego. Kwestionariusz wypełniło 642 chorych z 34 instytucji w 13 krajach w okresie od marca 2002 roku do grudnia 2004 roku. Spośród wszystkich chorych wypełniających kwestionariusz, 53 uznano za niespełniających kryteriów kwalifikacji. Główne przyczyny braku kwalifikacji obejmowały obecność współistniejących nowotworów złośliwych, wcześniejsze leczenie hormonalne oraz wcześniejsze leczenie niehormonalne w ciągu 2 lat od włączenia do badania. Spośród pozostałych 589 chorych, 80 nie mogło zostać włączonych do ostatecznej analizy z powodu brakujących formularzy leczenia, użycia nieprawidłowej wersji lub niewłaściwego tłumaczenia kwestionariuszy lub braku co najmniej jednego ważnego wypełnionego kwestionariusza. Ostateczna próba badawcza obejmowała 509 chorych. Chorych podzielono na dwie grupy ze względu na przyczynę leczenia: intencja wyleczenia oraz leczenie paliatywne.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę chorych włączonych do badania opisanego w ramach publikacji *van Andel 2008* podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 71.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Skala QLQ-PR25	Jakość życia		Wartość p	Liczba chorych w badaniu	
				Intencja wyleczenia	Leczenie paliatywne		Intencja wyleczenia	Leczenie paliatywne
van Andel 2008	QLQ-PR25	Chorzy z rakiem gruczołu krokowego – początek badania	URI	15,2	25,4	<0,001	418	54
			BOW	3,2	6,6	0,188		
			HTR	6,8	7,6	0,007		
			SAC	41,1	9,6	0,624		
			SFU	76,9	46,8	0,548		
		Chorzy z rakiem gruczołu krokowego – 3 miesiąc obserwacji	URI	23,1	19,5	0,050	372	26
			BOW	5,3	4,6	0,000		
			HTR	11,0	15,3	0,000		
			SAC	31,8	13,2	0,000		
			SFU	54,9	44,3	0,112		

Wyniki dotyczące jakości życia przedstawione w powyższej tabeli przyjmują wartości od 0 do 100. Nie było możliwości uwzględnienia ich w ramach niniejszej analizy, gdyż model ekonomiczny dopuszcza możliwość wykorzystania użyteczności przyjmujących wartości od 0 do 1.

Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 7. (Tabela 46.)

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

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli mężczyźni chorzy na zaawansowaną postać hormonozależnego raka gruczołu krokowego;
- **interwencja:** relugoliks;
- **komparatory:** leuprorelina, tryptorelina, goserelina lub degarelik;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 72.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 670 853	114 641
#2	("prostatic" OR "prostate")	260 645	25 707
#3	#1 AND #2	10 833	1 718
#4	("cancer" OR "cancers" OR "carcinoma" OR "carcinomas" OR "tumor" OR "tumors" OR "tumour" OR "tumours" OR "tumoral" OR "neoplasm" OR "neoplasms" OR "neoplasia" OR "neoplasias" OR "neoplastic" OR "malignancy" OR "malignancies" OR "malignant")	5 126 088	268 254
#5	#3 AND #4	9 095	1 360
#6	("advanced" OR "hormone-sensitive" OR "hormone sensitive" OR "hormone-dependent" OR "hormone dependent" OR "androgen-dependent" OR "androgen dependent" OR "androgen-sensitive" OR "androgen sensitive" OR "castration-naive" OR "castration naive" OR "castration-sensitive" OR "castration sensitive" OR "castrate naive" OR "non-castrate" OR "non castrate" OR "hormone-naive" OR "hormone naive")	852 726	71 615
#7	#5 AND #6	1 077	287
#8	("HSPC" OR "ADPC" OR "CSPC")	2 445	353
#9	#7 AND #8	14	13

Data ostatniego wyszukiwania: 08.03.2023 r.

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 73.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Relugolix	5

Data ostatniego wyszukiwania: 08.03.2023 r.

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

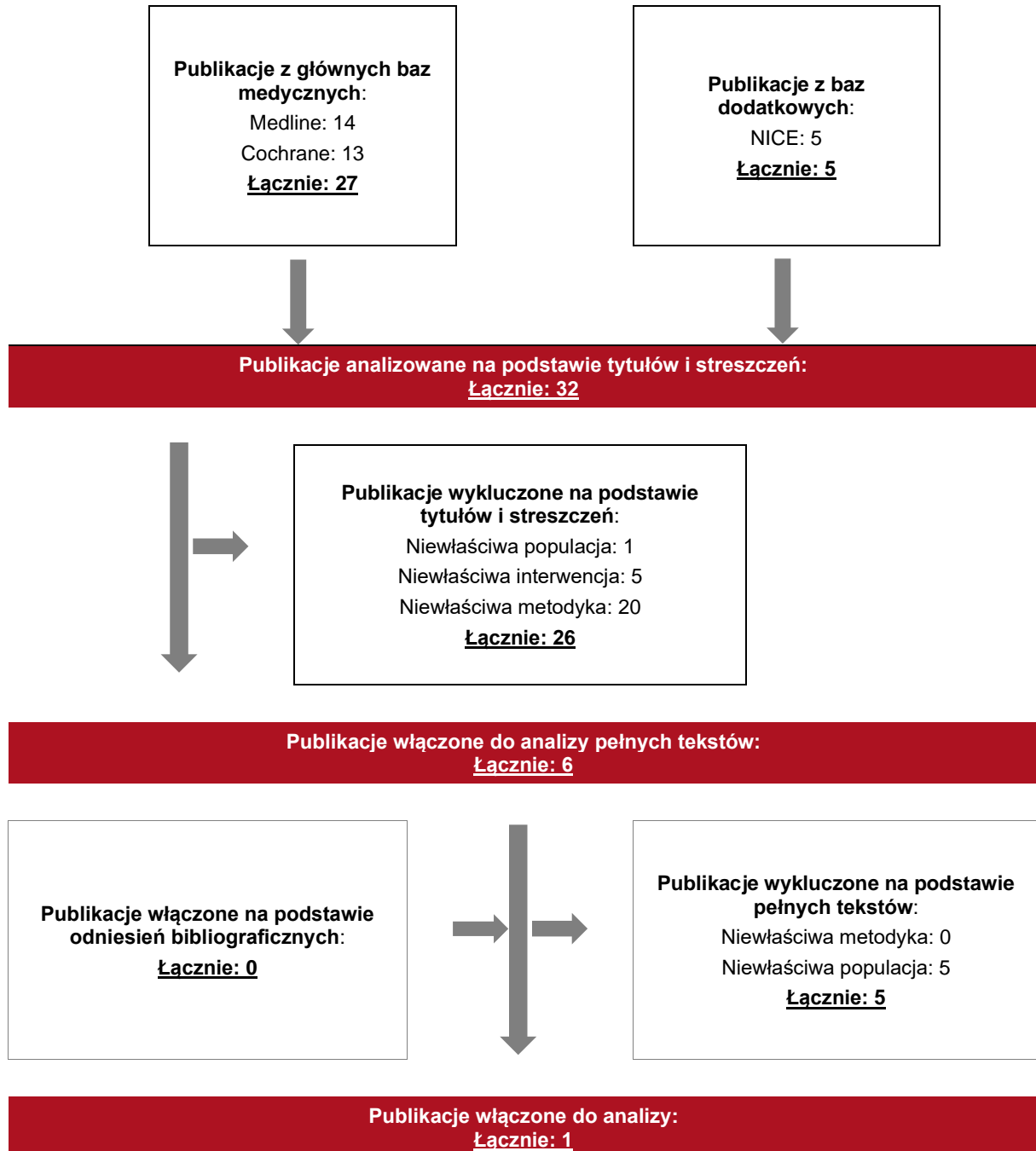
15.2.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 22.

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



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

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

- w bazie Medline odnaleziono 14 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 13 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 5 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację: *NICE GID-TA11141*.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inną analizę ekonomiczną.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanej powyżej analizy ekonomicznej przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

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

Tabela 74.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 8.
2.	Analiza wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9. – rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1.
5.2.	dotkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dotkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dotkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 8.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 8.2.

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

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

16. Spis tabel

Tabela 1. Początkowa charakterystyka chorych w modelu	22
Tabela 2. Odsetki chorych z MACE oraz bez MACE uwzględnione w modelu w zależności od początkowego stanu do którego trafia chory	23
Tabela 3. Udział poszczególnych MACE uwzględniony w modelu.....	29
Tabela 4. Wartości RR osiągnięcia trwałej supresji testosteronu	30
Tabela 5. Wartości RR uwzględnione w analizie	31
Tabela 6. Prawdopodobieństwa osiągnięcia trwałej supresji testosteronu uwzględnione w analizie	32
Tabela 7. Oszacowania rocznego oraz miesięcznego prawdopodobieństwa progresji PSA dla chorych z HSPC bez przerzutów leczonych ADT	35
Tabela 8. Statystyki dopasowania rozkładów parametrycznych do PSA PFS wśród chorych z przerzutowym HSPC z badania <i>HERO</i>	38
Tabela 9. Statystyki dopasowania dla parametrycznych rozkładów dopasowanych do MFS dla chorych z ramienia placebo z badania <i>SPARTAN</i>	43
Tabela 10. Współczynniki ryzyka (HR) dla punktu końcowego MFS dla chorych stosujących ARI+ADT w porównaniu z chorymi stosującymi samo ADT	45
Tabela 11. Statystyki dopasowania dla parametrycznych rozkładów dopasowanych do OS dla chorych z ramienia placebo z badania <i>PREVAIL</i>	47
Tabela 12. Współczynniki ryzyka (HR) dla punktu końcowego OS dla chorych z mCRPC stosujących ARI+ADT lub chemioterapię w skojarzeniu z ADT w porównaniu z chorymi stosującymi samo ADT	49
Tabela 13. Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu.....	50
Tabela 14. Wartości obniżek użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz nieprowadzących do śmierci MACE	52

Tabela 15. Wartości użyteczności w populacji generalnej mężczyzn.....	52
Tabela 16. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	59
Tabela 17. Ceny wnioskowanej technologii uwzględnione w analizie (PLN).....	60
Tabela 18. Ceny leków uwzględnione w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości (PLN).....	64
Tabela 19. Odsetki chorych stosujących poszczególne substancje w ramach pierwszej linii leczenia	66
Tabela 20. Prawdopodobieństwo przerwania ADT u chorych w stanie HSPC bez przerzutów.....	67
Tabela 21. Koszt stosowania ADT w stanie nmCRPC i mCRPC (PLN).....	68
Tabela 22. Udział chorych stosujących ENZ, ABI, APA oraz DAR w stanie nmCRPC.....	69
Tabela 23. Koszt leczenia chorych w stanie nmCRPC z uwzględnieniem czasu trwania terapii (PLN).....	70
Tabela 24. Udział chorych stosujących ENZ oraz ABI w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia chorych z mCRPC – analiza wrażliwości	71
Tabela 25. Koszt leczenia chorych w stanie mCRPC z uwzględnieniem czasu trwania terapii (PLN).....	72
Tabela 26. Formy oraz koszty podania substancji uwzględnionych w analizie (PLN)...	72
Tabela 27. Dane dotyczące monitorowania chorych na raka gruczołu krokowego bez przerzutów	74
Tabela 28. Dane dotyczące monitorowania chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami	74
Tabela 29. Wycena kosztu monitorowania leczenia chorych na raka gruczołu krokowego bez przerzutów (PLN).....	76
Tabela 30. Wycena kosztu monitorowania leczenia chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami (PLN).....	77

Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	79
Tabela 32. Czas trwania zdarzeń niepożądanych (liczba dni).....	79
Tabela 33. Grupy, w ramach których rozliczono hospitalizacje dotyczące zawału mięśnia sercowego	81
Tabela 34. Koszty opieki ambulatoryjnej w przypadku wystąpienia zawału mięśnia sercowego (PLN).....	82
Tabela 35. Koszty rehabilitacji po zawale mięśnia sercowego na podstawie raportu <i>Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego</i> (PLN).....	83
Tabela 36. Grupy, w ramach których rozliczono hospitalizacje dotyczące udaru mózgu.....	84
Tabela 37. Koszty rehabilitacji po udarze mózgu przyjęte na podstawie <i>AE Xarelto 2019 (PLN)</i>	85
Tabela 38. Grupy, w ramach których rozliczono hospitalizacje dotyczące niewydolności serca	87
Tabela 39. Koszty rehabilitacji pacjentów z niewydolnością serca	88
Tabela 40. Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w perspektywie NFZ (PLN)	89
Tabela 41. Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w perspektywie wspólnej (PLN).....	89
Tabela 42. Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnione w analizie – pers. NFZ (PLN)	89
Tabela 43. Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnione w analizie – pers. wspólna (PLN)	90
Tabela 44. Szczegóły dotyczące wyceny kosztu leczenia paliatywnego (PLN).....	91
Tabela 45. Koszty stosowania porównywanych technologii (PLN).....	91
Tabela 46. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	94

Tabela 47. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów	101
Tabela 48. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku – REL vs LEU...102	102
Tabela 49. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku – REL vs TRP...102	102
Tabela 50. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku – REL vs GOS..103	103
Tabela 51. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz degareliksu z perspektywy płatnika publicznego ...103	103
Tabela 52. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz degareliksu z perspektywy wspólnej.....104	104
Tabela 53. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz zrównująca koszty terapii cena leku – REL vs DEG.....104	104
Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania REL vs LEU w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego	106
Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania REL vs LEU w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej	109
Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania REL vs TRP w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego	111
Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania REL vs TRP w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej	114
Tabela 58. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania REL vs GOS w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego	117

Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania REL vs GOS w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej	119
Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania REL vs DEG w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego	122
Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania REL vs DEG w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej	125
Tabela 62. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	128
Tabela 63. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – REL vs LEU (perspektywa NFZ)....	129
Tabela 64. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – REL vs TRP (perspektywa NFZ) ...	129
Tabela 65. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – REL vs GOS (perspektywa NFZ)...	129
Tabela 66. Wyniki walidacji wewnętrznej – REL vs LEU.....	135
Tabela 67. Wyniki walidacji wewnętrznej – REL vs TRP.....	135
Tabela 68. Wyniki walidacji wewnętrznej – REL vs GOS.....	136
Tabela 69. Wyniki walidacji wewnętrznej – REL vs DEG	137
Tabela 70. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	145
Tabela 71. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	152

Tabela 72. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	154
Tabela 73. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	155
Tabela 74. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	158

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	25
Rysunek 2. Czas do progresji PSA u chorych bez przerzutów z badania <i>HERO</i> – chorzy podzieleni ze względu na kliniczną prezentację choroby	33
Rysunek 3. Czas do progresji PSA u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów z badania <i>HERO</i> – chorzy podzieleni ze względu na ramię leczenia.....	33
Rysunek 4. Czas do progresji PSA u chorych z nawrotowym rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów z badania <i>HERO</i> – chorzy podzieleni ze względu na ramię leczenia	34
Rysunek 5. Czas do progresji PSA u chorych z przerzutami z badania <i>HERO</i> – chorzy podzieleni ze względu na ramię leczenia.....	36
Rysunek 6. Czas przeżycia wolny od progresji PSA PFS u chorych z przerzutami z badania <i>HERO</i> – łącznie chorzy z obu ramion leczenia.....	37
Rysunek 7. Współczynniki ryzyka w zależności od czasu.....	38
Rysunek 8. Wizualne porównanie rozkładów parametrycznych z krzywą KM PSA PFS dla chorych z przerzutowym HSPC z badania <i>HERO</i>	39
Rysunek 9. Prognozy długoterminowe oparte na rozkładach parametrycznych PSA PFS dla chorych z przerzutowym HSPC z badania <i>HERO</i>	40
Rysunek 10. Krzywa KM dla punktu końcowego MFS dla chorych z ramienia placebo z badania <i>SPARTAN</i>	43
Rysunek 11. Wizualne porównanie rozkładów parametrycznych z krzywą KM MFS dla chorych z ramienia placebo z badania <i>SPARTAN</i>	44
Rysunek 12. Krzywa KM dla punktu końcowego OS dla chorych z ramienia placebo z badania <i>PREVAIL</i>	47

Rysunek 13. Wizualne porównanie rozkładów parametrycznych z krzywą KM OS dla chorych z ramienia placebo z badania <i>PREVAIL</i>	48
Rysunek 14. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – REL vs LEU....	130
Rysunek 15. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – REL vs TRP ...	131
Rysunek 16. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – REL vs GOS...	131
Rysunek 17. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania REL vs LEU..	132
Rysunek 18. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania REL vs TRP..	132
Rysunek 19. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania REL vs GOS.	133
Rysunek 20. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	146
Rysunek 21. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	149
Rysunek 22. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	156

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
AE Xarelto 2019	<p><i>Xarelto® (rywaroksaban) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie - analiza ekonomiczna do zlecenia nr 79/2019 AOTMiT</i></p> <p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/079/AW/03_AW_OT.4330.12.2019_Xarelto_AE_2019.06.19.pdf (data dostępu: 08.03.2023 r.)</p>
Analiza kliniczna	<p><i>Analiza kliniczna, Orgovyx® (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego, MAHTA 2023</i></p>
Analiza problemu decyzyjnego	<p><i>Analiza problemu decyzyjnego, Orgovyx® (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego, MAHTA 2023</i></p>
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	<p><i>Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Orgovyx® (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego, MAHTA 2023</i></p>
ChPL Abiraterone Sandoz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Abiraterone Sandoz®
ChPL Binabic®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Binabic®
ChPL Cabazitaxel EVER Pharma®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma®
ChPL Diphereline SR®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diphereline SR®
ChPL Docetaxel-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel-Ebewe®
ChPL Eligard®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Eligard®
ChPL Erleada®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erleada®
ChPL Firmagon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Firmagon®
ChPL Nubeqa®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nubeqa®

Publikacja/Źródło danych	Referencje
ChPL Orgovyx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Orgovyx®
ChPL Reseligo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Reseligo®
ChPL Xofigo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xofigo®
ChPL Xtandi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi®
ChPL Zoladex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoladex®
Crawford 2019	Crawford E., Heidenreich A., Lawrentschuk N. i in., <i>Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations</i> . Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2019
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz modelu
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-grudzień 2022 r.)
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. i in., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Doyle 2008	Doyle S., Lloyd A., Walker M., <i>Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer</i> . Lung Cancer, 2008. 62(3): p. 374-80.
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
EMA EPAR 2022	European Medicine Agency, Assessment Report. Orgovyx. International non-proprietary name: relugolix. Procedure No. EMEA/H/C/005353/00002022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 08.03.2023 r.)
Gierlotka 2018	Gierlotka M., Labuz-Roszak B., Wojtyniak B. i in., <i>Early and One-Year Outcomes of Acute Stroke in the Industrial Region of Poland During the Decade 2006-2015: The Silesian Stroke Registry</i> . Neuroepidemiology. 2018;50(3-4):183-194. doi: 10.1159/000487324. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29587253.
Golicki 2021	Golicki D., <i>General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set</i> . Pol Arch Intern Med. 2021 May 25;131(5):484-486.
Informator o umowach NFZ 2023	NFZ, <i>Informator o umowach</i> , https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search (data dostępu: 08.03.2023 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Komunikat DGL	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r.
Lloyd 2006	Lloyd A, Nafees B, Narewska J. i in., <i>Health state utilities for metastatic breast cancer</i> . British journal of cancer, 2006. 95(6): p. 683-90.
Lord 2013	Lord J., Willis S., Eatock J. i in., <i>Economic modelling of diagnostic and treatment pathways in National Institute for Health and Care Excellence clinical guidelines: the Modelling Algorithm Pathways in Guidelines (MAPGuide) project</i> . Health technology assessment (Winchester, England), 2013. 17(58): p. v-192.
Nafees 2008	Nafees B., Stafford M., Gavriel S. i in., <i>Health state utilities for non small cell lung cancer</i> . Health and quality of life outcomes, 2008. 6(1): p. 1-5.
Nascimento 2019	Nascimento B., Miranda E., Jenkins L. i in. <i>TESTOSTERONE RECOVERY PROFILES AFTER CESSATION OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY FOR PROSTATE CANCER</i> . J Sex Med. 2019 June ; 16(6): 872–879
NICE Enzalutamide 2014	NICE, <i>Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen</i> , 2014
NICE GID-TA11141	NICE technology appraisals [GID-TA11141], <i>Relugolix for treating hormone-sensitive advanced prostate cancer</i> , 2022, https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11141 (data dostępu: 08.03.2023 r.)
NICE TA404	NICE technology appraisals [TA404], <i>Degarelix for treating advanced hormonedependent prostate cancer</i> , 2016, https://www.nice.org.uk/guidance/ta404 (data dostępu: 08.03.2023 r.)
NICE TA580	NICE technology appraisals [TA580], <i>Enzalutamide for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer</i> , 2019, https://www.nice.org.uk/guidance/ta580 (data dostępu: 08.03.2023 r.)
NICE TA712	NICE technology appraisals [TA712], <i>Enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer</i> , 2021, http://www.nice.org.uk/guidance/ta712 (data dostępu: 08.03.2023 r.)
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Niewydolność serca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych 2013	Gierczynski J., Gryglewicz J., Karczewicz E. i in., <i>Niewydolność serca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych</i> . In: Lazarski I, Instytut Zarządzania W Ochronie Zdrowia, ed., 2013

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020
Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego</i> . 2016; Raport Nr: AOTMiT-WT-553-13/2015
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Poradnik po zawale 2018	Kociuk M. <i>Moje drugie życie – poradnik dla pacjentów po zawale mięśnia sercowego</i> . Oddział Kardiologiczny Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Białej Podlaskiej, 2018
PREVAIL (Beer 2014)	Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. i in., <i>Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy</i> . N Engl J Med, 2014. 371(5): p. 424-33.
Program lekowy leczenia raka gruczołu krokowego	Program lekowy „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego” (ICD-10: C61) regulowany załącznikiem B.56 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 r.
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Shore 2020	Shore N., Saad F., Cookson M. i in., <i>Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer</i> . N Engl J Med 2020;382:2187-96

Publikacja/Źródło danych	Referencje
SPARTAN (Smith 2018)	Smith M.R., Saad F., Chowdhury S. i in., <i>Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer</i> . N Engl J Med, 2018. 378(15): p. 1408-1418.
Sprawozdanie NFZ	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za pierwsze półrocze 2022 roku
Statystyki JGP	Strona internetowa NFZ będąca katalogiem grup JGP: https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (data dostępu: 08.03.2023 r.)
Swinburn 2010	Swinburn P., Lloyd A., Nathan P. i in., <i>Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma</i> , Curr Med Res Opin. 2010; 26(5):1091-6
Tablice trwania życia	Główny Urząd Statystyczny, <i>Trwanie życia w 2021 r.</i> , https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html (data dostępu: 08.03.2023 r.)
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
van Aniel 2008	van Aniel G., Bottomley A., Fosså S.D. i in., <i>An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer</i> . Eur J Cancer. 2008 Nov;44(16):2418-24.
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna Zarządzenie Nr 171/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22 grudnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna	Zarządzenie nr 45/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 1 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 31/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 13 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe