

ANALIZA EKONOMICZNA



NUBEQA (DAROLUTAMID) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z HORMONOWRAŻLIWYM NOWOTWOREM GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI

Wersja 2.0



HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 26 września 2023 r.

W dniu 11 stycznia 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.46.2023.11.PG dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

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

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bayer Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 158
02-326 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	10
1.1. Cel.....	10
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	11
2. METODYKA	13
2.1. Technika analityczna	13
2.2. Struktura modelu	14
2.3. Populacja docelowa.....	16
2.4. Porównywane interwencje	17
2.5. Perspektywa analizy	17
2.6. Horyzont czasowy analizy	17
2.7. Efekty zdrowotne	18
2.8. Koszty.....	19
2.9. ██████████	19
2.10. Dyskontowanie	19
2.11. Korekta połowy cyklu.....	20
2.12. Próg opłacalności	20
2.13. Analiza wrażliwości.....	20
3. DANE ŹRÓDŁOWE	23
3.1. Charakterystyka populacji	23
3.2. Efektywność interwencji	23
3.3. Śmiertelność ogólna	43
3.4. Użyteczności stanów zdrowia.....	45
3.5. Kolejne linie leczenia	51
3.6. Zdarzenia niepożądane	55
3.7. Dawkowanie i maksymalny czas trwania leczenia.....	57
3.8. Koszty.....	59
4. WYNIKI	70
4.1. ██████████	70
4.2. ██████████	71
4.3. ██████████	76
5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	85

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	85
■ ■.....	87
■ ■.....	96
6. WALIDACJA	99
6.1. Walidacja wewnętrzna.....	99
6.2. Walidacja konwergencji.....	99
6.3. Walidacja zewnętrzna.....	101
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	102
8. OGRANICZENIA	104
9. DYSKUSJA	106
10. BIBLIOGRAFIA	108
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	113
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	117
ANEKS A.	120
A.1. Strategie wyszukiwania	120
A.2. Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent.....	124
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	130

Indeks skrótów

ABI	Abirateron
ADT	Terapia deprywacji androgenów (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (<i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	Apalutamid
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (<i>Bayesian Information Criterion</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CROD	Oporność na kastrację lub śmierć (<i>Castration Resistance or Death</i>)
CRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (<i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
DAR	Darolutamid
DOC	Docetaksel
ENZ	Enzalutamid
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)

HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
KAZ	Kabazytaksel
KM	Krzywa Kaplana-Meiera
LDD	Limitowa Dawka Dobowa
LHRH	Hormon uwalniający hormon luteinizujący (<i>Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone</i>)
mCRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (<i>Metastatic castration-resistant prostate cancer</i>)
mHSPC	Wrażliwy na hormony rak gruczołu krokowego z przerzutami (<i>Metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NMA	Metaanaliza sieciowa (<i>Network Meta-Analysis</i>)
nmCRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (<i>Non-metastatic castration-resistant prostate cancer</i>)
OLA	Olaparyb
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PD1	Progresja choroby w pierwszej linii (<i>Progressed Disease – First Line</i>)
PD2	Progresja choroby w drugiej linii (<i>Progressed Disease – Second Line</i>)
PD3	Progresja choroby w trzeciej linii (<i>Progressed Disease – Third Line</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-Free Survival</i>)

PL	Program Lekowy
PSA	Antygen specyficzny dla prostaty (<i>Prostate Specific Antigen</i>)
PSM	Model czasu podzielonego (<i>Partitioned Survival Model</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
Ra-223	Dichlorek radu Ra-223
rPFS	Radiograficzne przeżycie wolne od progresji (<i>Radiographic progression-free survival</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
ToT	Cza trwania leczenia (<i>Time on Treatment</i>)
ttCROD	Czas do oporności na kastrację lub zgon (<i>Time to Castration Resistance or Death</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii darolutamidem (DAR, produkt leczniczy Nubeqa) w skojarzeniu z docetakselem (DOC) oraz deprywacją androgenową (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC, ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*).

■ Metodyka

Definicja populacji docelowej w niniejszej analizie jest zgodna z zapisami projektu programu lekowego dla ocenianej interwencji i została zdefiniowana jako dorośli pacjenci z mHSPC.

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego oraz analizą kliniczną. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii DAR+DOC+ADT w porównaniu do opcjonalnych sposobów leczenia w warunkach polskich, którymi są docetaksel w skojarzeniu z ADT (DOC+ADT), octan abirateronu w skojarzeniu z ADT (ABI+ADT), octan abirateronu w skojarzeniu z DOC oraz ADT (ABI+DOC+ADT) i enzalutamid w skojarzeniu z ADT (ENZ+ADT). Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

W analizie wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Adaptowany model umożliwia modelowanie przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie za pomocą 3-stanowego modelu opracowanego przy zastosowaniu techniki *partitioned survival model* (PSM). W modelu uwzględniono przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz czas trwania leczenia. Modelowanie przeprowadzono w oparciu o krzywe przeżycia pacjentów z populacji docelowej.

W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano modyfikacji założeń i ustawień analizy (wybór komparatorów zgodny z polską praktyką kliniczną, ustawienia dla stóp dyskontowych i prognozy opłacalności), wprowadzeniu polskich danych kosztowych oraz danych o zużyciu zasobów oraz śmiertelności ogólnej, uzupełnieniu arkuszy wynikowych (cena progowa), a także dostosowaniu danych dla efektywności i użyteczności stanów zdrowia.

Charakterystykę początkową pacjentów z populacji docelowej przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badania klinicznego dla DAR – ARASENS. Efektywność interwencji określono w oparciu o badanie ARASENS oraz wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w formie metaanalizy sieciowej w ramach analizy klinicznej. Użyteczności stanów zdrowia określono przy wykorzystaniu wartości przyjętych w zleceniu NICE TA712. Dodatkowo przeprowadzono przegląd literatury w tym zakresie. Koszty uwzględnione w analizie obejmują: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji (koszty kolejnej linii) oraz koszty opieki terminalnej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnym horyzoncie czasowym, a ich zakres obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane dalsze przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER) oraz ceny progowe. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 190 380 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Wyniki

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Wnioski końcowe

[Redacted content]

Obecnie pacjenci z mHSPC, u których możliwe jest zastosowanie DOC, nie mają dostępu do antyandrogenów II generacji. Szersze spektrum opcji terapeutycznych, w tym dostęp do tej grupy leków uzyskiwane jest dopiero w chwili wystąpienia progresji do postaci opornej na kastrację. Skuteczna terapia już w stanie mHSPC może jednak zapobiec progresji do stadium oporności na kastrację lub ją znacząco opóźnić. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępu do opcji terapeutycznych zdolnych do wydłużania okresu przeżycia bez progresji do mCRPC, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji DAR w ramach programu lekowego będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tej grupy chorych.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii darolutamidem (DAR, produkt leczniczy Nubeqa) w skojarzeniu z docetakselem (DOC) oraz deprivacją androgenową (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC, ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*).

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

POPULACJA

Dorośli pacjenci z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC).

INTERWENCJA

Darolutamid (DAR, Nubeqa®) w skojarzeniu z docetakselem (DOC) i deprivacją androgenową (ADT) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

KOMPARATORY

- docetaksel + deprivacja androgenowa (DOC+ADT),
- octan abirateronu + deprivacja androgenowa (ABI+ADT),
- octan abirateronu + docetaksel + deprivacja androgenowa (ABI+DOC+ADT),
- enzalutamid + deprivacja androgenowa (ENZ+ADT).

PUNKTY KOŃCOWE

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

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

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

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

W analizie klinicznej odnaleziono badanie randomizowane ARASENS [3] dla porównania DAR+DOC+ADT vs DOC+ADT. W badaniu tym wykazano wyższą skuteczność DAR+DOC+ADT w porównaniu z komparatorem w zakresie przeżycia całkowitego (OS, HR=0,675 [95% CI: 0,568; 0,801]) oraz progresji choroby do stadium opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (CRPC, ang. *castration resistant prostate cancer*) lub zgonu (HR=0,42 [95% CI: 0,36; 0,48]), gdzie HR oznacza hazard względny (ang. *hazard ratio*). Szczegółowe wyniki dotyczące skuteczności ocenianej interwencji przedstawiono w analizie klinicznej.

Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio DAR+DOC+ADT z pozostałymi komparatorami tj. ABI+ADT, ABI+DOC+ADT, ENZ+ADT. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie z zastosowaniem metody NMA (metaanaliza sieciowa, ang. *network meta-analysis*), w ramach którego wykazano [REDACTED]

Tabela 1.
Wyniki NMA dla porównania DAR + DOC + ADT względem komparatorów – OS

DAR + DOC + ADT vs	HR [95% CI]
DOC + ADT	[REDACTED]
ABI + ADT	[REDACTED]
ABI + DOC + ADT	[REDACTED]
ENZ + ADT	[REDACTED]

W zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) wyniki NMA wskazują, że leczenie DAR+DOC+ADT prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji względem wszystkich ocenianych komparatorów (Tabela 2). [REDACTED]

Tabela 2.
Wyniki NMA dla porównania DAR + DOC + ADT względem komparatorów – PFS

DAR + DOC + ADT vs	HR [95% CI]	
	Scenariusz podstawowy (ttCROD)	Scenariusz alternatywny (czas do CRPC)
DOC + ADT	██████████	██████████
ABI + ADT	██████████	██████████
ABI + DOC + ADT	██████████	██████████
ENZ + ADT	██████████	██████████

ttCROD – czas do oporności na kastrację lub zgon

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [4] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost-utility analysis*) lub analizy efektywności kosztów (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*). Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W świetle powyższych spostrzeżeń ██████████

██████████

██████████ Podejście to jest zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5].

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

W świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5], nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [6], w związku z odnalezieniem badania randomizowanego ARASENS, w którym wykazano wyższość DAR+DOC+ADT nad DOC+ADT.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

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

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

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [5], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

2.2. Struktura modelu

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównywanych interwencji przeprowadzono w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model ekonomiczny [7], który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

Adaptowany model umożliwia modelowanie przebiegu choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym za pomocą 3-stanowego modelu opracowanego przy zastosowaniu techniki *partitioned survival* znanego również jako model AUC (ang. *area under the curve*).

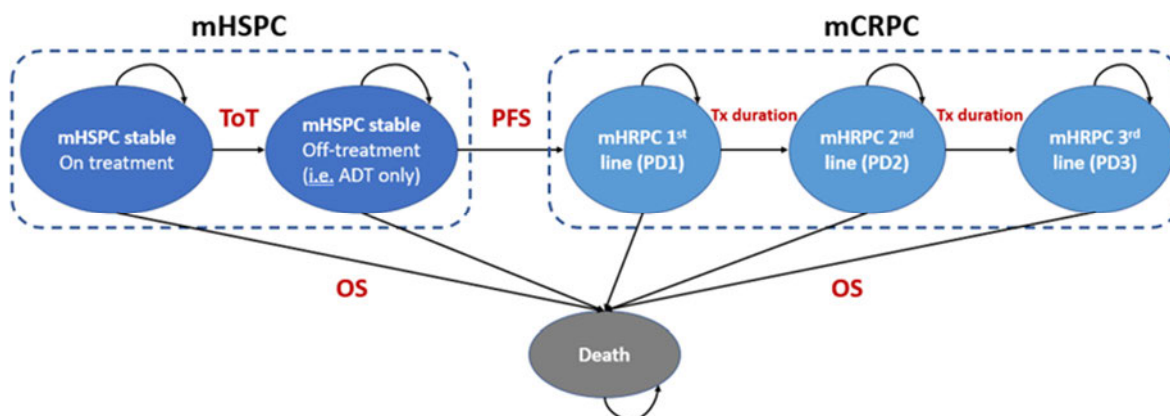
Wyszczególniono następujące stany zdrowia:

- mHSPC, wolny od progresji – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*). Wszyscy pacjenci są włączani do modelu w stanie zdrowia mHSPC. W stanie tym choroba jest stabilna, a pacjenci odpowiadają na otrzymywane leczenie. W przypadku interwencji, w których pacjenci stale otrzymują aktywne leczenie tj. DAR, ABI, ENZ, w ramach stanu mHSPC pacjenci są dzieleni na tych w trakcie aktywnego leczenia i tych bez aktywnego leczenia w oparciu o modelowany czas trwania leczenia (ToT, ang. *time on treatment*). Mimo iż większość pacjentów jest leczona aż do progresji, podejście to uwzględnia fakt, że część z nich przerywa leczenie przed progresją z innych powodów np. występowania zdarzeń niepożądanych. W efekcie średni czas trwania aktywnego leczenia jest krótszy niż średni czas do progresji. Jednocześnie, zgodnie z praktyką kliniczną, pacjenci przez cały horyzont czasowy stosują ADT.
- mCRPC, progresja choroby – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*). Przyjęto założenie, że pacjenci, u których nastąpiła progresja do stanu mCRPC, przechodzą na kolejną linię leczenia. W celu modelowania przebiegu terapii w stanie mCRPC w ramach kolejnych linii leczenia, stan ten podzielono na trzy linie leczenia (odpowiednio PD1, PD2, PD3), pomiędzy którymi przechodzą pacjenci. Modelowanie przy uwzględnieniu kolejnych linii leczenia po progresji pozwala

odzwierciedlić spadek jakości życia pacjentów wraz z progresją na kolejne linie leczenia i w konsekwencji oszacować precyzyjnie koszty oraz QALY w stanie mCRPC.

- zgon – stan absorbujący.

Rysunek 1.
Struktura modelu



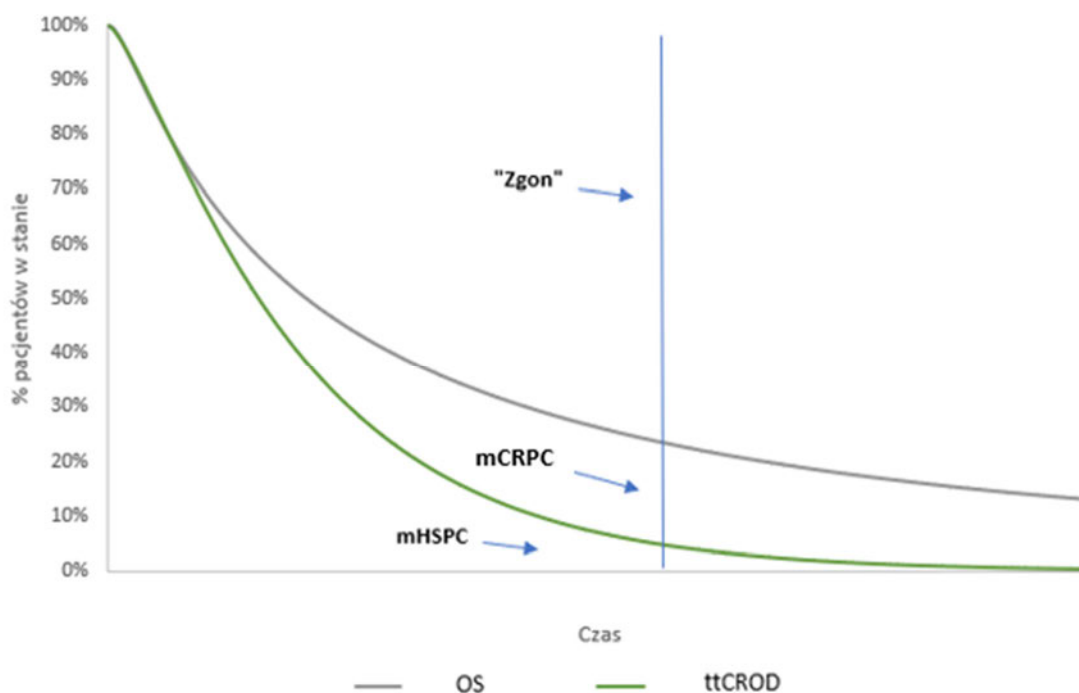
mCRPC / mHRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer; mHSPC – metastatic hormone-sensitive prostate cancer; OS – overall survival; PFS – progression free survival; ToT – time on treatment; PD1 – progressed disease – first line; PD2 – progressed disease – second line; PD3 – progressed disease – third line

W modelu *partitioned survival* liczbę pacjentów przebywających w poszczególnych stanach zdrowia określono na podstawie krzywych parametrycznych – OS i ttCROD (czas do progresji do CRPC lub zgonu utożsamiony z krzywą PFS). Krzywe te wykorzystano do oszacowania odsetka pacjentów w stanach mHSPC, mCRPC i zgon w czasie, gdzie:

- mHSPC = ttCROD,
- mCRPC = OS – ttCROD,
- zgon = 1 – OS.

Uproszczona struktura modelu została przedstawiona poniżej.

Rysunek 2.
Uproszczona struktura modelu



W związku z brakiem bezpośrednich danych z badania ARASENS, które dostarczyłyby informacji o progresji między kolejnymi liniami leczenia po progresji choroby tj. PD1, PD2 oraz PD3, wykorzystano dostępne publicznie dane dotyczące czasu do progresji lub dane dotyczące przerywania leczenia dla poszczególnych interwencji stosowanych w mCRPC. Model obejmuje dwa podejścia do modelowania stanu zdrowia mCRPC po progresji:

- podejście typu *lump-sum* (uwzględnione w analizie podstawowej) – wyznaczone są całkowite koszty leczenia w kolejnych liniach (z uwzględnieniem stosowanych interwencji i ich udziałów oraz czasu trwania leczenia i czasu do progresji do kolejnej linii), a następnie naliczane są z góry w momencie progresji pacjenta,
- odrębne modelowanie kolejnych linii po progresji – modelowanie każdej linii leczenia po progresji jako oddzielnego stanu zdrowia i naliczanie kosztów „cykl po cyklu”.

Szczegółowy opis obydwu podejść przedstawiono w rozdz. 3.5.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC).

2.4. Porównywane interwencje

W analizie porównano interwencję ocenianą tj. darolutamid (Nubeqa®) w skojarzeniu z leczeniem deprivacji androgenów (ADT) oraz docetakselem (DOC) z następującymi komparatorami:

- docetaksel w skojarzeniu z ADT (DOC+ADT),
- octan abirateronu w skojarzeniu z ADT (ABI+ADT),
- octan abirateronu w skojarzeniu z docetakselem oraz ADT (ABI+DOC+ADT),
- enzalutamid w skojarzeniu z ADT (ENZ+ADT).

Szczegółową charakterystykę uwzględnionych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1]. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdz. 3.5.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki są koszty ADT oraz prednizonu. Uwzględnione koszty pacjentów stanowią znikomą część całkowitych kosztów NFZ ponoszonych na leczenie analizowanej jednostki chorobowej i w związku z tym wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki należy uznać jako wyniki dodatkowe. Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent przedstawiono w aneksie (rozdz. A.2).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 34-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywotnym (średni wiek pacjentów w populacji docelowej wynosi 66,8 lat, por. rozdz. 3.1).

Dożywotni horyzont czasowy pozwala ująć pełen czas życia pacjentów włączonych do analizy. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [4].

W ramach analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTMiT przetestowano krótszy horyzont wynoszący ██████ (scenariusz H), co stanowi wartość zbliżoną do średniego przeżycia w modelu dla ramienia DAR+DOC+ADT wynoszącego ██████.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono w oparciu o wyniki badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- czas trwania leczenia (ToT),
- jakość życia,
- występowanie zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse events*).

Progresję choroby modelowano wykorzystując krzywą czasu do wystąpienia oporności na kastrację lub zgonu (CROD, ang. *castration resistant or death*) pozyskaną z badania ARASENS (w przypadku DOC, w przypadku pozostałych interwencji wykorzystano wartości HR uzyskane w wyniku porównania pośredniego przeprowadzonego w formie metaanalizy sieciowej, por. rozdz. 3.2.2). Krzywa czasu do progresji do mCRPC uwzględnia kilka kryteriów używanych do oceny progresji choroby i nie jest zależna od ustalonego harmonogramu oceny stanu zdrowia, jak to ma miejsce w przypadku alternatywnego sposobu oceny progresji, tj. krzywej rPFS (ang. *radiographic progression-free survival*). W związku z powyższym uznano, że modelowanie progresji z wykorzystaniem CROD będzie bardziej odpowiednie niż wykorzystanie w tym celu rPFS (szersze uzasadnienie przyjętego podejścia przedstawiono w rozdz. 3.2.2). Jednakże definicja czasu do mCRPC w badaniu ARASENS nie obejmowała zgonu jako zdarzenia, dlatego w celu uwzględnienia pacjentów, którzy opuszczają stan zdrowia przed progresją w wyniku zgonu, przeprowadzono dodatkową analizę, w której uzyskano zmodyfikowany drugorzędowy punkt końcowy uwzględniający progresję lub zgon jako zdarzenie. Ostatecznie PFS w analizie zdefiniowano jako czas do wystąpienia oporności na kastrację lub zgonu (ttCROD). Ekspertki kliniczni oceniający założenia modelu oryginalnego zaakceptowali opisane powyżej podejście uznając, że rPFS jest punktem końcowym odzwierciedlającym sposób oceny progresji w badaniach klinicznych, natomiast w rzeczywistej praktyce klinicznej lepsze odzwierciedlenie oceny progresji stanowi ttCROD.

Dane dotyczące przeżycia zostały skorygowane o dane dotyczące przeżycia w populacji ogólnej (określonego na podstawie tablic trwania życia). Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.3.

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.4.1 i A.1.2.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia AE,
- koszty leczenia kolejnych linii,
- koszty opieki terminalnej.

Źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych wykorzystanych w analizie

Kategoria	Źródło danych
Koszty leków	Dane Zamawiającego, Komunikat DGL [8], Obwieszczenie MZ [9], przetargi
Koszty podania leków	Zarządzenie nr 175/2023/DGL [10], Zarządzenie nr 62/2023/DGL [11]
Koszty monitorowania terapii	Zarządzenie nr 175/2023/DGL [10], Zarządzenie nr 17/2022/DGL [12] oraz AE Zytiga® [13]
Koszty leczenia AE	Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ [14], Ługowska 2012 [15], Statystyki NFZ [16]
Koszty leczenia kolejnych linii	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL, przetargi
Koszty opieki terminalnej	Zarządzenie nr 196/2021/DSOZ [17]

Szczegółowy opis kosztów przedstawiono w rozdziale 3.8.

[REDACTED]

[REDACTED]

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [4] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5].

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

2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie, pomimo względnie krótkiej długości cyklu wynoszącej 4 tygodnie, uwzględniono korektę połowy cyklu. Podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [4].

2.12. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 190 380 zł [18].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono

probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (190 380 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów dotyczących charakterystyk kohorty (masa ciała, BMI) oraz dla parametrów określających czas trwania terapii i czas do progresji w ramach kolejnych linii leczenia przyjęto rozkład normalny, odzwierciedlający dane skupione wokół wartości średniej;
- dla parametrów dopasowanych krzywych OS, PFS, ToT przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych;
- dla parametrów ryzyka względnego wykorzystano wygenerowaną próbkę 10 tys. zestawów wartości HR z zastosowaniem CODA (ang. *convergence diagnostics output analysis*), takie podejście pozwala na jednoczesne losowanie wartości HR dla wszystkich porównań z zachowaniem korelacji między nimi;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta, który odzwierciedla zmienne przyjmujące wartości na odcinku 0-1.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- efektywność interwencji i komparatorów,
- użyteczności stanów zdrowia,
- sposobu naliczania kosztów i użyteczności dla kolejnych linii leczenia.

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

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyka populacji została określona na podstawie randomizowanego badania ARASENS dla ocenianej interwencji. W analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową:

- średni wiek pacjentów,
- masa ciała pacjentów,
- powierzchnia ciała pacjentów.

Powierzchnię ciała wyznaczono na podstawie danych dotyczących masy ciała i wzrostu, z wykorzystaniem wzoru Du Bois:

$$\text{Powierzchnia ciała} = 0,007184 \cdot \text{masa ciała}^{0,425} \cdot \text{wzrost}^{0,725}$$

Wartości uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Charakterystyka początkowa pacjentów

Parametr	Wartość
Wiek	██████
Masa ciała	██████
BMI	██████████
Wzrost	██████████
Powierzchnia ciała	██████

3.2. Efektywność interwencji

Skuteczność DAR+DOC+ADT i DOC+ADT została wyznaczona na podstawie danych z badania ARASENS. Dane z badania klinicznego obejmowały OS, PFS, ToT. Ze względu na fakt, iż horyzont czasowy modelu (34 lata) jest dłuższy niż okres obserwacji w badaniu ARASENS, konieczna była ekstrapolacja danych z badania na dłuższy okres.

Efekty leczenia modelowano na podstawie danych dotyczących pacjentów w obu ramionach badania ARASENS tj. DAR+DOC+ADT oraz DOC+ADT. Dla każdej krzywej Kaplana-Meiera (KM)

dopasowano standardowe modele parametryczne (wykładniczy, log-normalny, log-logistyczny, rozkład Weibulla, rozkład uogólniony gamma, rozkład Gompertza oraz gamma). W celu określenia najlepszego dopasowania oceniono:

- proporcjonalność hazardów,
- jakość dopasowania według kryterium AIC (ang. *Akaike information criterion*) oraz BIC (ang. *Bayesian information criterion*),
- wizualnie dopasowanie ekstrapolowanych krzywych do krzywej przeżycia KM,
- wiarygodność kliniczną poprzez walidację z długoterminowymi badaniami oraz opiniami ekspertów klinicznych.

Ekstrapolację OS, PFS oraz ToT przeprowadzono przy użyciu niezależnego dopasowania krzywych do ramion DAR+DOC+ADT i DOC+ADT, gdyż niezależne krzywe cechowały się lepszym dopasowaniem w ocenie wizualnej niż łącznie dopasowane krzywe.

Efektywności dla komparatorów, które nie zostały uwzględnione w badaniu ARASENS, zostały określone na podstawie porównania pośredniego przeprowadzonego w formie metaanalizy sieciowej (NMA). W NMA uwzględniono DAR+DOC+ADT oraz ADT, ABI+ADT, ABI+DOC+ADT, ENZ+ADT i DOC+ADT. Rozważane punkty końcowe obejmowały OS i PFS (modelowane przy wykorzystaniu ttCROD w scenariuszu podstawowym i czasu do progresji do CRPC – bez uwzględnienia zgonów – w scenariuszu alternatywnym w przypadku ramion z badania ARASENS i możliwie najbliższych odpowiedników dla tych punktów końcowych w przypadku pozostałych interwencji).

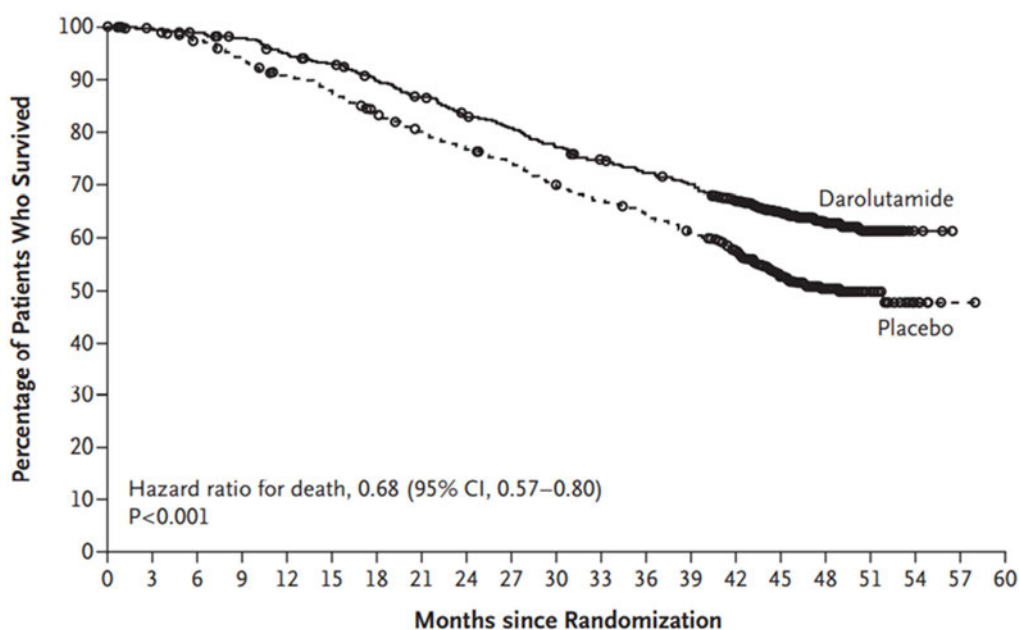
Dla komparatorów nieuwzględnionych w badaniu ARASENS, w modelu istnieje możliwość określenia efektywności poprzez HR względem krzywych PFS i OS dla DAR+DOC+ADT lub dla DOC+ADT. Ponadto w modelu istnieje możliwość bezpośredniego wykorzystania ekstrapolowanych danych z badania ARASENS dla DAR+DOC+ADT i DOC+ADT lub wykorzystania krzywych tylko dla jednej z tych interwencji i wyznaczenie krzywej dla drugiej poprzez zaaplikowanie stosownej wartości HR. W analizie podstawowej przyjęto podejście, w którym PFS oraz OS były modelowane z wykorzystaniem danych dla DOC z badania ARASENS, natomiast krzywe dla DAR+DOC+ADT oraz dla pozostałych komparatorów wyznaczono poprzez wartości HR względem DOC+ADT. Mimo iż bezpośrednio dane dotyczące DAR+DOC+ADT są również dostępne w badaniu ARASENS, jako punkt odniesienia wybrano DOC+ADT ze względu na istnienie szeregu dowodów naukowych dostarczających długoterminowych danych, mogących posłużyć do walidacji oraz zwiększenia wiarygodności ekstrapolowanych krzywych przeżycia. Ponadto określenie krzywych dla DAR+DOC+ADT poprzez zastosowanie HR do krzywych dla DOC+ADT zapewnia, że DAR jest modelowany w sposób spójny z pozostałymi komparatorami, dla których efektywność określono na podstawie NMA. Należy mieć na uwadze, że zastosowane podejście (określenie krzywych PFS i OS dla DAR+DOC+ADT poprzez zastosowanie wartości HR do krzywych dla DOC+ADT) jest podejściem dopuszczalnym ze względu na spełnienie założenia proporcjonalności hazardów dla krzywych PFS i OS z badania ARASENS (por. rozdz. 3.2.1 i 3.2.2). Podejście to zostało zatwierdzone przez ekspertów z dziedziny ekonomii zdrowia w ramach modelu globalnego. Ponadto podobne podejście zastosowano w analizie TA712

dla ENZ w mHSPC ocenianej przez NICE [19], gdzie ekstrapolacja danych z badania RCT prowadziła do zawyżenia przeżycia ENZ w stosunku do komparatora (ADT), w związku z czym analitycy ERG argumentowali, iż bardziej odpowiednie byłoby modelowanie ENZ poprzez zastosowanie HR do ramienia ADT, aby precyzyjnie określić względny efekt leczenia.

3.2.1. Przeżycie całkowite

W momencie daty odcięcia danych (25 października 2021 roku) wystąpiło łącznie 533 zdarzeń OS, w tym 229 zgonów w ramieniu DAR+DOC+ADT (tj. 35,2% pacjentów) i 304 zgony w grupie DOC+ADTC (tj. 46,5% pacjentów). Względne ryzyko zgonu było niższe o 32,5% w grupie DAR+DOC+ADT w porównaniu z grupą komparatora (HR=0,6875; 95%CI: [0,5768; 0,801]). Mediana OS nie została osiągnięta w ramieniu DAR+DOC+ADT, natomiast w ramieniu DOC+ADT wyniosła 48,9 miesiąca. Po około 6 miesiącach przeżycie było wyższe w grupie DAR+DOC+ADT w porównaniu z komparatorem. Po 48 miesiącach obserwacji OS dla DAR+DOC+ADT wyniosło 62,7%, natomiast dla DOC+ADT 50,4%.

Wykres 1.
Krzywa KM dla OS



No. at Risk

Darolutamide	651	645	637	627	608	593	570	548	525	509	486	468	452	436	402	267	139	56	9	0	0
Placebo	654	646	630	607	580	565	535	510	488	470	441	424	402	383	340	218	107	37	6	1	0

W wyniku analizy przeprowadzonej przez autorów modelu oryginalnego stwierdzono, że dla krzywej OS zostało spełnione założenie o proporcjonalności hazardów. Wykresy logarytmicznego skumulowanego hazardu dla OS dla DAR+DOC+ADT oraz DOC+ADT pozostawały w przybliżeniu równoległe, co przedstawia poniższy wykres.



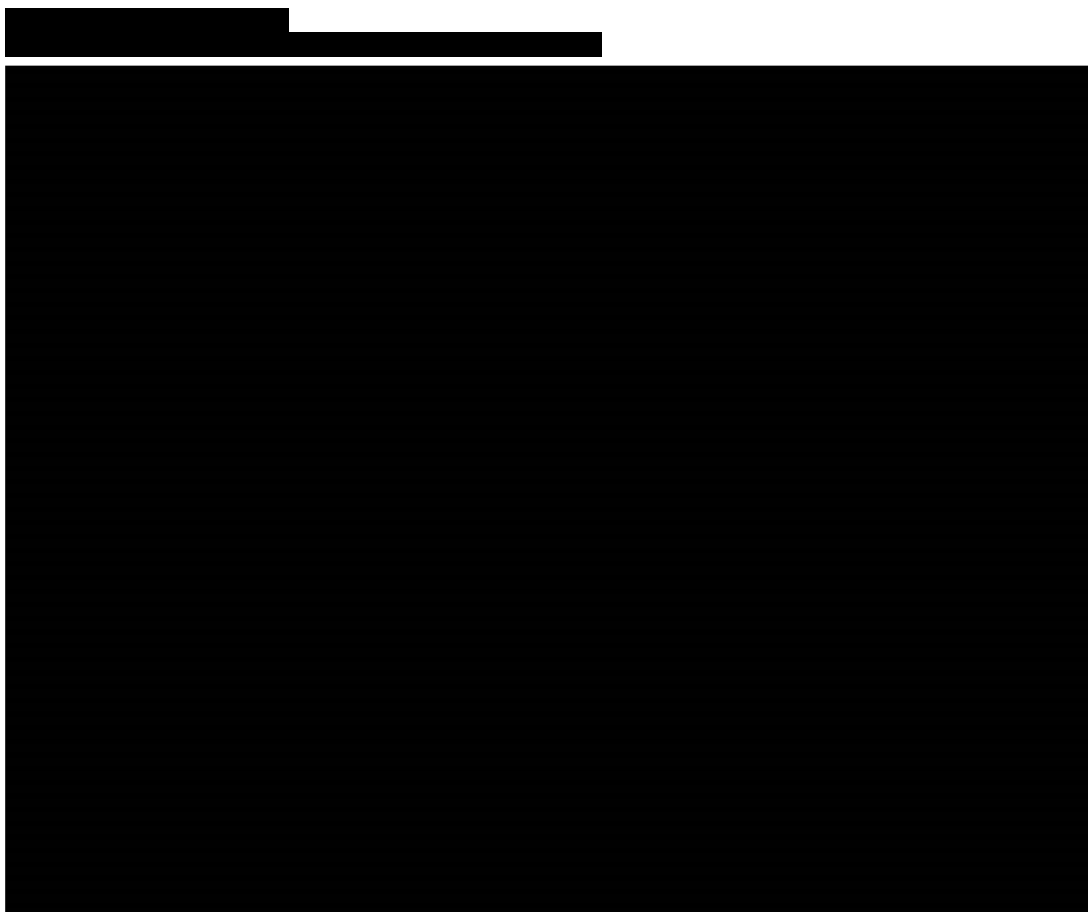
3.2.1.1. KRZYWE PARAMETRYCZNE DLA DOC+ADT

Standardowe modele parametryczne dopasowano do krzywej KM dla OS dla DOC+ADT z badania ARASNES. W tabeli poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla dopasowanych krzywych parametrycznych.

Tabela 5.
OS- ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla DOC+ADT

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	██████	██████
Gamma	██████	██████
Uogólniony gamma	██████	██████
Gompertza	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████
Log-normalny	██████	██████
Weibulla	██████	██████

Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.



Kryteria AIC oraz BIC wykazały, że statystycznie najlepsze dopasowanie uzyskano ekstrapolując krzywą KM dla OS przy wykorzystaniu rozkładu gamma. Jednakże otrzymane wyniki należy interpretować z ostrożnością, ponieważ wszystkie ekstrapolacje, z wyjątkiem ekstrapolacji wykładniczej oraz Gomperta, miały porównywalne wartości AIC i BIC do wartości krzywej gamma.

Otrzymane modele ekstrapolacji OS dla DOC+ADT autorzy modelu porównali z opublikowanymi długoterminowymi danymi dla OS z badań STAMPEDE-3 [20] oraz CHAARTED [21] (badania uwzględnione w NMA dla ramienia DOC). Badania te dostarczyły najbardziej wiarygodnych długoterminowych oszacowań OS dla DOC, ponieważ obejmowały dane z obserwacji do 9 lat, a charakterystyka badań była podobna do charakterystyki badania ARASENS. W poniższej tabeli zestawiono dane z ekstrapolacji OS dla DOC z badania ARASENS w różnych punktach czasowych w porównaniu z danymi dotyczącymi przeżycia z badania ARASENS oraz z danymi z badań CHAARTED i STAMPEDE-3.

The table content is completely redacted with black bars, preventing any data from being viewed.

Tabela 6.
Porównanie ekstrapolacji OS dla DOC z opublikowanymi danymi z badań

Krzywa	1 rok	2 lata	3 lata	5 lat	7 lat	9 lat
Wykładniczy	████	████	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	████	████
Gompertza	████	████	████	████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████	████	████
Gamma	████	████	████	████	████	████
CHAARTED	94,9%	83,6%	71,7%	46,5%	23,9%	23,9%
STAMPEDE-3	91,7%	76,9%	65,4%	48,8%	35,2%	21,4%
ARASENS	90,3%	76,8%	63,8%	NA	NA	NA

Na potrzeby analizy podstawowej wybrano dopasowanie krzywej przy wykorzystaniu ekstrapolacji log-normalnej (rozkład najlepiej odzwierciedlający dane długoterminowe, cechujący się jednocześnie dobrym dopasowaniem do danych z ARASENS), natomiast rozkład log-logistyczny (najlepiej odzwierciedlający przeżycie po 9 latach w porównaniu do danych z badania STAMPEDE-3) przetestowano w ramach analizy wrażliwości (scenariusz OS_DOC_1). Wybrane podejście jest również zgodne z danymi z badania CHAARTED, przy czym rozkład log-normalny wykazuje dobre dopasowanie do 5- i 9- letnich szacunków przeżycia OS z badania. Ponadto w ramach analizy wrażliwości przetestowano ekstrapolacje krzywej KM dla OS przy wykorzystaniu rozkładu gamma (jako najlepiej dopasowanego zgodnie z AIC i BIC, scenariusz OS_DOC_2).

Tabela 7.
Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla OS dla DOC+ADT – podsumowanie założeń

Scenariusz	Typ krzywej
Analiza podstawowa	Log-normalny
OS_DOC_1	Log-logistyczny
OS_DOC_2	Gamma

3.2.1.2. KRZYWE PARAMETRYCZNE DLA DAR+DOC+ADT

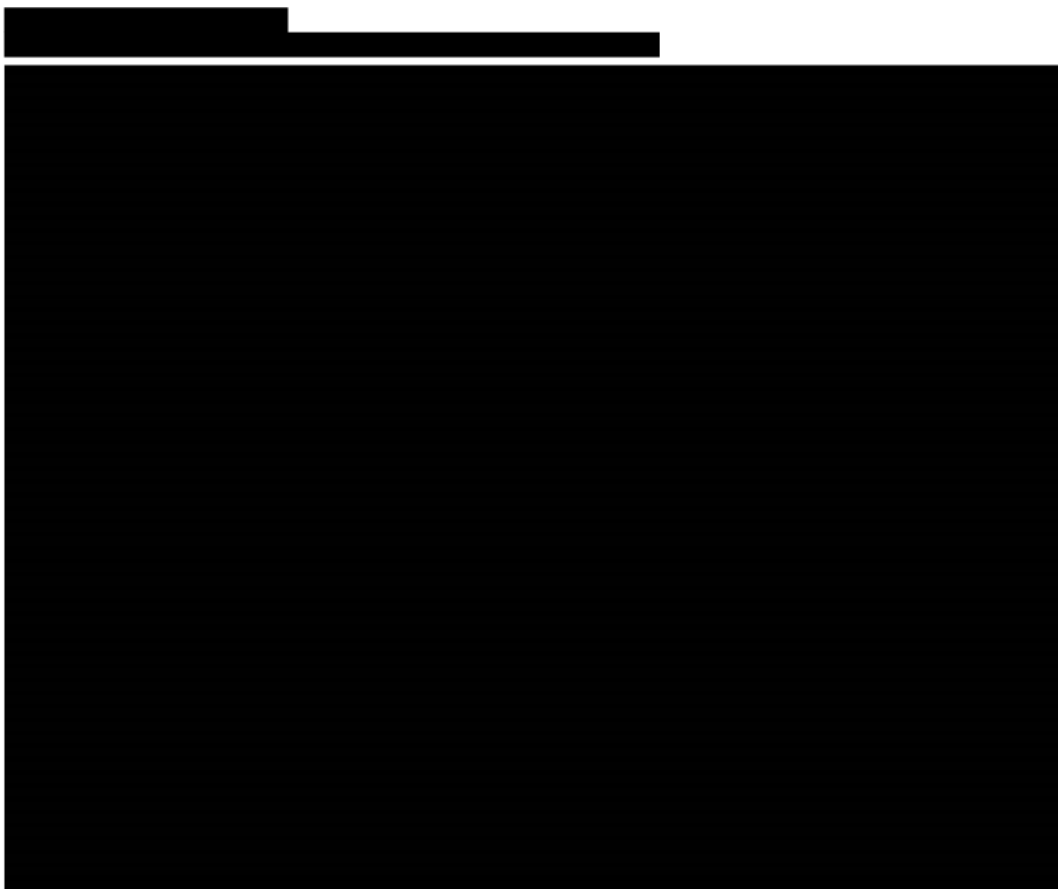
W tabeli poniżej zestawiono wartości AIC i BIC dla dopasowanych krzywych parametrycznych do krzywej KM dla DAR+DOC+ADT.

Tabela 8.
OS- ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla DAR+DOC+ADT

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	████	████

Rozkład	AIC	BIC
Gamma	██████	██████
Uogólniony gamma	██████	██████
Gompertza	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████
Log-normalny	██████	██████
Weibulla	██████	██████

Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.



Kryteria AIC oraz BIC wykazały, że statystycznie najlepsze dopasowanie uzyskano ekstrapolując krzywą KM dla OS przy wykorzystaniu rozkładu log-logistycznego. Niemniej jednak otrzymane wyniki, podobnie jak w przypadku DOC+ADT, należy interpretować z ostrożnością, ponieważ wszystkie ekstrapolacje, z wyjątkiem ekstrapolacji wykładniczej oraz Gompertza, miały porównywalne wartości AIC i BIC do wartości krzywej log-logistycznej.

W związku z modelowaniem OS dla DAR+DOC+ADT przy wykorzystaniu HR względem krzywej dla DOC+ADT, dopasowanie krzywej OS dla DAR+DOC+ADT przy wykorzystaniu rozkładu

parametrycznego przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Wybrano rozkład log-normalny w celu zachowania zgodności typu rozkładu z DOC+ADT.

Tabela 9.
Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla OS dla DAR+DOC+ADT – podsumowanie założeń

Scenariusz	DAR+DOC+ADT
Analiza podstawowa	Modelowanie przy wykorzystaniu HR względem krzywej dla DOC+ADT
PFS_OS_DAR	Log-normalny

3.2.1.3. WARTOŚCI HR DLA OS

Porównanie pośrednie DAR+DOC+ADT względem komparatorów (DOC+ADT, ABI+ADT, ABI+DOC+ADT oraz ENZ+ADT) przeprowadzono w oparciu o wyniki NMA, którego wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Wyniki porównania pośredniego DAR+DOC+ADT względem pozostałych komparatorów w zakresie OS

DAR+DOC+ADT vs	HR [95%CI]
DOC+ADT	██████████
ABI+ADT	██████████
ENZ+ADT	██████████
ABI+DOC+ADT	██████████

Na potrzeby modelu wykorzystano porównanie pośrednie DAR+DOC+ADT oraz pozostałych komparatorów (ABI+ADT, ABI+DOC+ADT, ENZ+ADT) względem DOC+ADT przeprowadzone w oparciu o wyniki NMA. Uwzględnione w obliczeniach współczynniki HR dla porównań względem DOC+ADT w zakresie OS przedstawiono w tabeli poniżej. ██████████

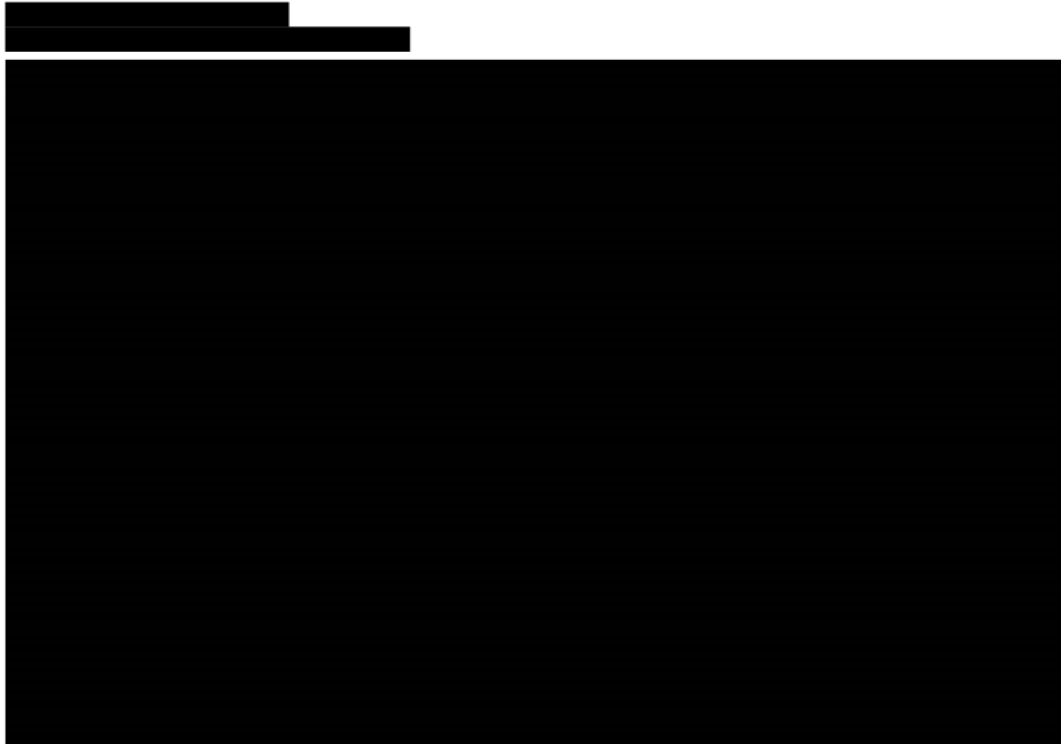
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

Tabela 11.
Wyniki porównania pośredniego względem DOC+ADT w zakresie OS

Schemat leczenia	HR [95%CI] względem DOC+ADT			
	Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████
DAR+DOC+ADT	██████████	████	████	████
ABI+ADT	██████████	████	████	████
ENZ+ADT	██████████	████	████	████

Schemat leczenia	HR [95%CI] względem DOC+ADT			
	Analiza podstawowa			
ABI+DOC+ADT				

Na poniższym wykresie przedstawiono ekstrapolację OS przy uwzględnieniu parametrów HR w analizie podstawowej.



W analizie przyjęto, że w każdym cyklu ryzyko zgonu w populacji docelowej będzie nie niższe niż ryzyko zgonu w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy.

3.2.2. Przeżycie wolne od progresji choroby

Progresja choroby w modelu została oparta o parametr ttCROD łączący czas do wystąpienia mCRPC oraz przeżycie przed progresją na podstawie badania ARASENS. Takie podejście podyktowane zostało dwoma powodami. Po pierwsze, eksperci kliniczni zaangażowani w ocenę modelu oryginalnego, jak i poprzednie oceny NICE, wskazały, że alternatywny parametr, tj. rPFS, nie odzwierciedla w pełni sposobu oceny progresji w brytyjskiej praktyce klinicznej [19, 22, 23]. W Wielkiej Brytanii progresja oceniana jest przy użyciu kombinacji badań, w tym progresji PSA (antygen specyficzny dla prostaty, ang. *prostate specific antigen*), tak więc samo rPFS, które jest powszechnie stosowane w badaniach, nie jest wystarczającym parametrem do modelowania progresji pacjentów z mHSPC, ponieważ uwzględnia tylko jeden aspekt progresji klinicznej. Ponadto oporność na kastrację

może pojawić się przed rPFS, na przykład z powodu progresji biochemicznej, więc użycie jedynie rPFS mogłoby zaniżyć ryzyko progresji. Dodatkowo, rPFS z badań klinicznych opiera się na ustalonych harmonogramach oceny określonych w protokołach badań. Takie podejście również nie odzwierciedla praktyki klinicznej, w której obrazowanie jest uzależnione od objawów klinicznych lub progresji biochemicznej, a nie od ustalonego harmonogramu. Po drugie, rPFS nie był analizowanym punktem końcowym w badaniu ARASENS – badania radiograficzne były w badaniu ARASENS przeprowadzane na podstawie oznak progresji klinicznej na podstawie decyzji badacza. W związku z tym badania obrazowe mogły być wykonywane w dowolnym czasie, w przypadku m.in. progresji PSA, objawowej progresji choroby lub zmiany terapii przeciwnowotworowej. Czas do mCRPC z badania ARASENS uznano zatem za bardziej reprezentatywną miarę progresji, ponieważ łączy ona zarówno rPFS, jak i progresję PSA, a także nie opiera się na ustalonej częstotliwości obrazowania radiograficznego. Uwzględnienie ttCROD jako oceny progresji choroby jest również zgodne z zapisami programu lekowego B.56, gdzie w ramach kryteriów wyłączenia uwzględniono definicję progresji jako *progresję określoną na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec najniższej wartości osiągniętej w trakcie terapii (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml lub progresję choroby ustaloną na podstawie aktualnej klasyfikacji RECIST (dla zmian w tkankach miękkich) lub PCWG (dla zmian w układzie kostnym).*

W momencie daty odcięcia danych (25 października 2021 roku) progresja do mCRPC lub zgon wystąpiły wśród 307 pacjentów (tj. 47%) w ramieniu DAR+DOC+ADT i 484 pacjentów (tj. 74%) w grupie DOC+ADT. Mediana PFS została osiągnięta w obu ramionach i wyniosła 43,9 miesięcy (95%CI: [39,3; NA]) dla DAR+DOC+ADT i 16,7 miesięcy (95%CI: [15,6; 19,3]) dla DOC+ADT. Wartość HR wskazuje na istotną statystycznie poprawę ttCROD u pacjentów otrzymujących DAR+DOC+ADT (HR=0,42 95%CI: [0,36; 0,48]) w porównaniu do DOC+ADT. W dalszej części opisu używane będzie określenie PFS dla przeżycia bez progresji choroby rozumiane jako ttCROD, zgodnie z wyżej opisanym podejściem.

W wyniku analizy przeprowadzonej przez autorów modelu oryginalnego stwierdzono, że dla krzywej PFS zostało spełnione założenie o proporcjonalności hazardów. Wykresy logarytmicznego skumulowanego hazardu dla PFS dla DAR+DOC+ADT oraz DOC+ADT pozostawały w przybliżeniu równoległe, co przedstawia poniższy wykres.



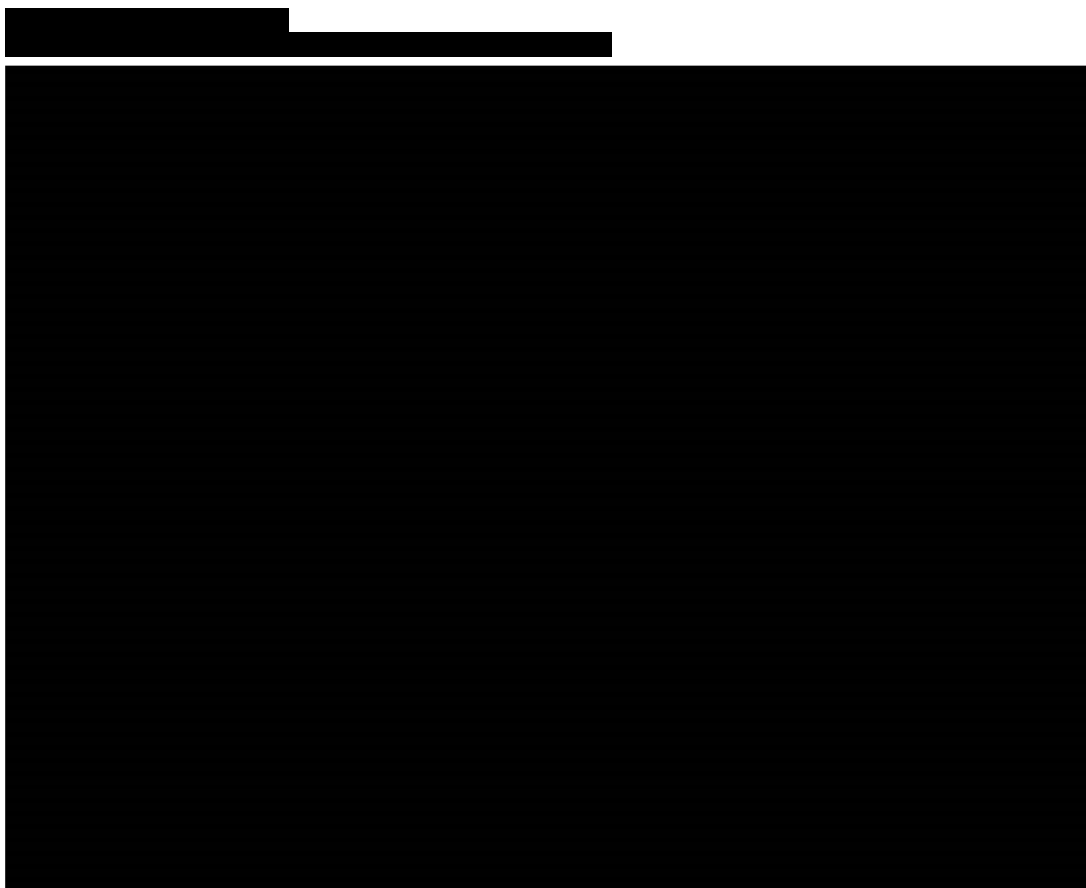
3.2.2.1. KRZYWE PARAMETRYCZNE DLA DOC+ADT

Standardowe modele parametryczne dopasowano do krzywej KM dla PFS dla DOC+ADT z badania ARASNES. W tabeli poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla dopasowanych krzywych parametrycznych.

Tabela 12.
PFS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla DOC+ADT

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	██████	██████
Gamma	██████	██████
Uogólniony gamma	██████	██████
Gompertza	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████
Log-normalny	██████	██████
Weibulla	██████	██████

Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.



Po ocenie wizualnej dopasowania krzywych stwierdzono, że ekstrapolacje przy wykorzystaniu rozkładu Gompertza zaniżają obserwowane dane do 9 miesięcy obserwacji. Od 12 do 30 miesięcy obserwacji rozkłady Weibulla i gamma przeszacowują obserwowane dane. Wizualnie, ekstrapolacja krzywej KM dla PFS przy wykorzystaniu rozkładu uogólnionego gamma wydaje się najbardziej zgodna z obserwowanymi danymi. Kryteria AIC oraz BIC wykazały, że statystycznie najlepsze dopasowanie uzyskano ekstrapolując krzywą KM dla PFS przy wykorzystaniu rozkładów log-normalnego oraz uogólnionego gamma.

Otrzymane modele ekstrapolacji PFS dla DOC+ADT autorzy modelu porównali z opublikowanymi danymi dla PFS z badań STAMPEDE-3 [20] oraz CHAARTED [21]. W tabeli (Tabela 13) przedstawiono ekstrapolację ttCROD dla ramienia DOC z badania ARASENS w różnych punktach czasowych w porównaniu z danymi dotyczącymi przeżycia bez progresji z badania ARASENS oraz z danymi z badań CHAARTED i STAMPEDE-3. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 13.
Porównanie ekstrapolacji PFS dla DOC z opublikowanymi danymi z badań klinicznych

Krzywa	1 rok	2 lata	3 lata	5 lat	7 lat	9 lat
Wykładniczy	████	████	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	████	████
Gomperta	████	████	████	████	████	████
Weibull	████	████	████	████	████	████
Uogólniony Gamma	████	████	████	████	████	████
Gamma	████	████	████	████	████	████
<i>CHAARTED cPFS^a</i>	77,5%	60,0%	46,2%	36,6%	30,5%	NA
<i>CHAARTED ttCRPC</i>	67,1%	44,7%	32,9%	29,9%	22,4%	NA
<i>STAMPEDE rPFS^b</i>	81,5%	61,5%	49,6%	36,6%	29,0%	21,3%
<i>ARASENS</i>	63,1%	37,8%	25,0%	NA	NA	NA

a) Kliniczne przeżycie wolne od progresji
b) Czas do oporności na kastrację

Eksperti kliniczni konsultujący model oryginalny zaznaczyli, że większość ekstrapolowanych krzywych dla DOC była niższa niż to, co obserwuje się w praktyce klinicznej. W związku z powyższym w ramach analizy podstawowej wybrano dopasowanie krzywej przy wykorzystaniu rozkładu uogólnionego gamma (jako prowadzącego do najwyższych odsetków przeżycia wolnego od progresji), natomiast rozkład log-logistyczny przetestowano w ramach analizy wrażliwości (jako kolejny rozkład z najwyższymi odsetkami PFS, scenariusz ttCROD_DOC).

Tabela 14.
Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla PFS dla DOC+ADT – podsumowanie założeń

Scenariusz	Typ krzywej
Analiza podstawowa	Uogólniony gamma
ttCROD_DOC	Log-logistyczny

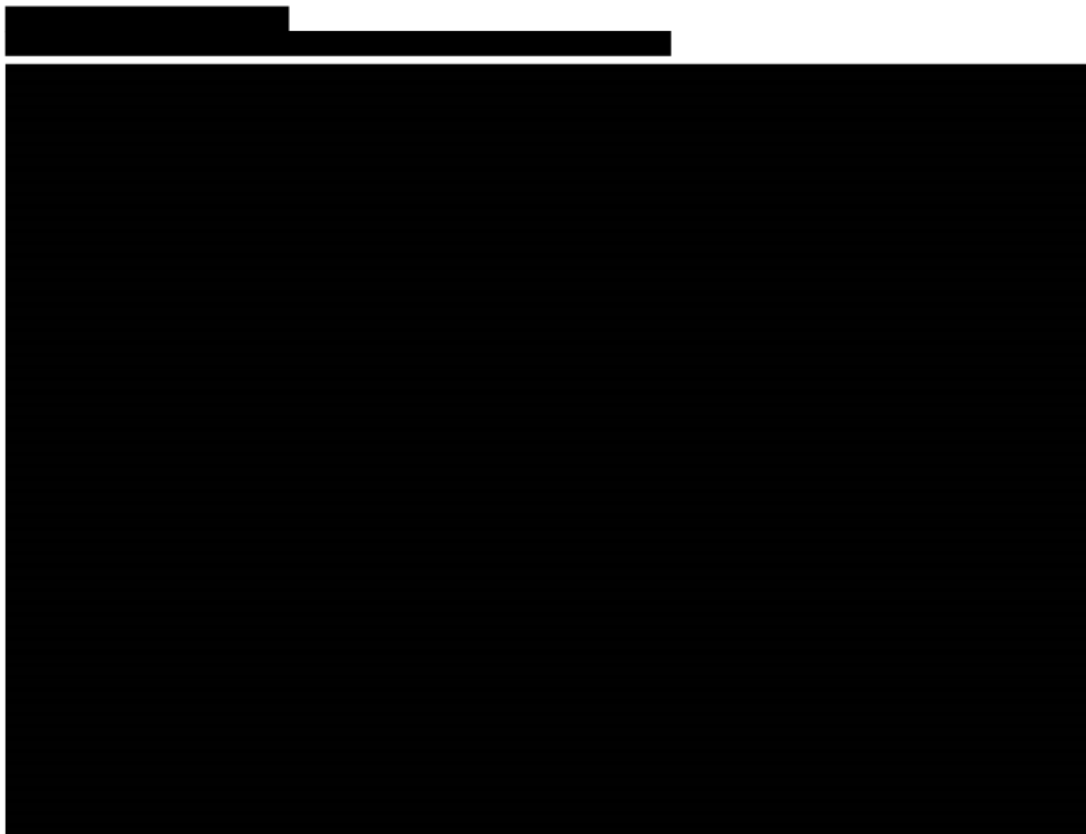
3.2.2.2. KRZYWE PARAMETRYCZNE DLA DAR+DOC+ADT

W tabeli poniżej zestawiono wartości AIC i BIC dla dopasowanych krzywych parametrycznych do krzywej KM dla PFS dla DAR+DOC+ADT.

Tabela 15.
PFS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla DAR+DOC+ADT

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	██████	██████
Gamma	██████	██████
Uogólniony gamma	██████	██████
Gompertza	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████
Log-normalny	██████	██████
Weibulla	██████	██████

Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.



Po ocenie wizualnej dopasowania krzywych stwierdzono, że ekstrapolacje przy wykorzystaniu rozkładów Gompertza i uogólnionego gamma zaniżają obserwowane dane do 12 miesięcy obserwacji. Od 12 do 36 miesięcy obserwacji rozkłady log-logistyczny, log-normalny i gamma przeszacowują natomiast obserwowane dane. Kryteria AIC oraz BIC wykazały, że statystycznie najlepsze dopasowanie uzyskano ekstrapolując krzywą KM dla PFS przy wykorzystaniu rozkładów log-normalnego oraz uogólnionego gamma.

W związku z modelowaniem PFS dla DAR+DOC+ADT przy wykorzystaniu HR względem krzywej dla DOC+ADT, dopasowanie krzywej PFS dla DAR+DOC+ADT przy wykorzystaniu rozkładu parametrycznego przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Wybrano rozkład uogólniony gamma w celu zachowania zgodności typu rozkładu z DOC+ADT.

Tabela 17.
Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla PFS dla DAR+DOC+ADT – podsumowanie założeń

Scenariusz	DOC+ADT
Analiza podstawowa	Modelowanie przy wykorzystaniu HR względem krzywej dla DOC+ADT
PFS_OS_DAR	Uogólniony gamma

3.2.2.3. WARTOŚCI HR DLA PFS

Porównanie pośrednie DAR+DOC+ADT względem komparatorów (DOC+ADT, ABI+ADT, ABI+DOC+ADT oraz ENZ+ADT) przeprowadzono w oparciu o wyniki NMA i zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Wyniki porównania pośredniego DAR+DOC+ADT względem pozostałych komparatorów w zakresie PFS

DAR+DOC+ADT vs	HR [95%CI]
DOC+ADT	██████████
ABI+ADT	██████████
ENZ+ADT	██████████
ABI+DOC+ADT	██████████

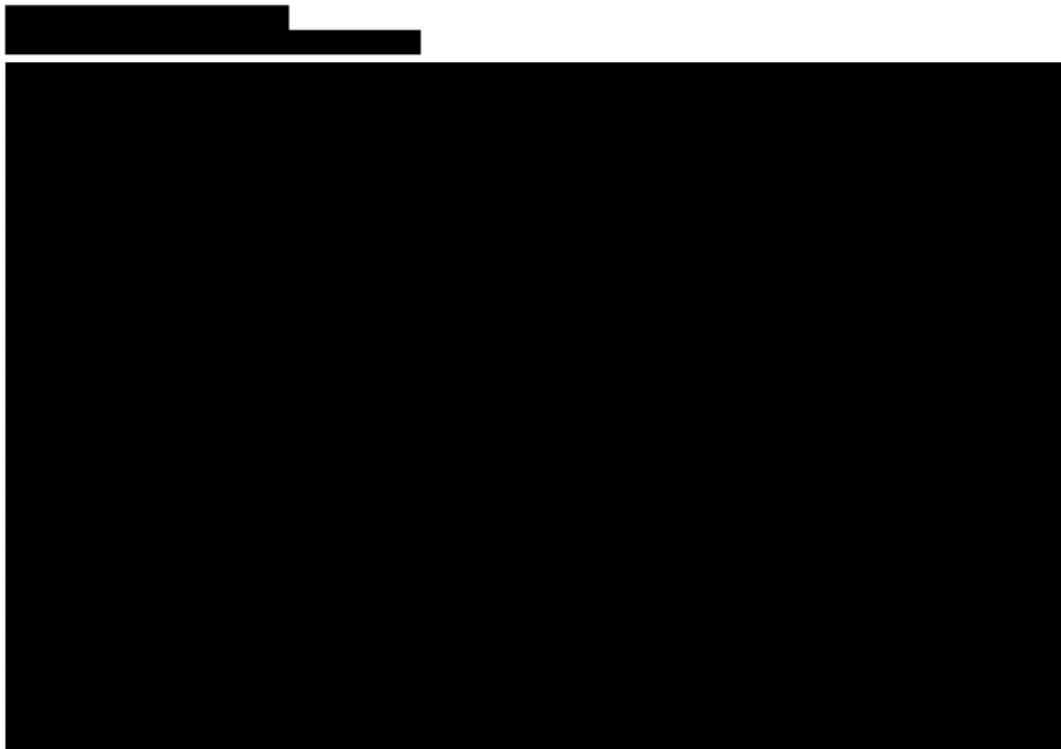
Na potrzeby modelu wykorzystano porównanie pośrednie DAR+DOC+ADT oraz pozostałych komparatorów (ABI+ADT, ABI+DOC+ADT, ENZ+ADT) względem DOC+ADT przeprowadzone w oparciu o wyniki NMA. Uwzględnione w obliczeniach współczynniki HR dla porównań względem DOC+ADT w zakresie PFS przedstawiono w tabeli poniżej. ██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

Tabela 19.
Wyniki porównania pośredniego względem DOC+ADT w zakresie PFS

Schemat leczenia	HR [95%CI] względem DOC+ADT		
	Analiza podstawowa	Scenariusz PFS_OS_HR_NS	Scenariusz PFS_HR_CRPC
DAR+DOC+ADT	██████████	██	██
ABI+ADT	██████████	██	██
ENZ+ADT	██████████	██████████	██
ABI+DOC+ADT	██████████	██	██

Na poniższym wykresie przedstawiono ekstrapolację PFS przy uwzględnieniu parametrów HR w analizie podstawowej.



W analizie przyjęto, że w każdym cyklu ryzyko progresji w populacji docelowej będzie nie niższe niż ryzyko zgonu.

3.2.3. Czas trwania leczenia

W celu określenia czasu trwania leczenia wykorzystano dane z badania ARASENS dla DAR, a więc zastosowano odmienne podejście niż w przypadku PFS i OS, gdzie terapią referencyjną był DOC+ADT. W przypadku parametru ToT odstąpiono od wykorzystania danych dla DOC ze względu na ograniczony okres podawania leku w badaniu, tj. 6 cykli leczenia DOC (lub do wystąpienia

progresji), następnie podawano pacjentom ADT i placebo. W związku z tym dane dotyczące ToT dla ramienia DOC z badania ARASENS są w większości oparte na stosowaniu przez pacjenta placebo.

W konsekwencji, uwzględniono ToT dla DAR z badania ARASENS, a następnie ToT dla komparatorów poprzez uwzględnienie stosownych wartości HR względem krzywej dla DAR. W przypadku stosowania DOC w schemacie DOC+ADT założono, że trwa ono do wystąpienia progresji choroby (maksymalnie 6 cykli). Ponadto, przyjęto, że ADT podawane jest przez cały horyzont modelu, niezależnie od linii i stosowanego schematu leczenia.

3.2.3.1. DAR+DOC+ADT

Standardowe modele parametryczne dopasowano do krzywej ToT dla DAR z badania ARASNES. W tabeli poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla dopasowanych krzywych parametrycznych.

Tabela 20.
ToT – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla DOC+ADT

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	██████	██████
Gamma	██████	██████
Uogólniony gamma	██████	██████
Gompertza	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████
Log-normalny	██████	██████
Weibulla	██████	██████

Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.



Dopasowanie statystyczne ekstrapolowanych danych oceniono za pomocą kryteriów AIC i BIC. Na tej podstawie najlepsze dopasowanie statystyczne uzyskano, ekstrapolując krzywą ToT przy wykorzystaniu rozkładów log-logistycznego oraz wykładniczego.

Ocena klinicznej wiarygodności ekstrapolacji dla ToT nie była możliwa do walidacji z danymi zewnętrznymi, jak w przypadku ekstrapolacji krzywej OS oraz PFS, ponieważ brak jest publicznie dostępnych długoterminowych danych dla opisywanego punktu końcowego. Jednakże, w opinii ekspertów klinicznych uzyskanej przez twórców oryginalnego modelu, brak jest podstaw do przyjęcia krzywej ToT o znacząco niższym przebiegu niż krzywa PFS. Wiarygodność ekstrapolacji ToT została zatem oceniona poprzez porównanie ekstrapolacji ToT dla DAR z obserwowanym ToT z badania ARASENS i modelowanym PFS dla DAR.

Tabela 21.
Porównanie ekstrapolacji ToT dla DAR z danymi z badania ARASENS oraz ekstrapolacją krzywej ttCROD

Krzywa	1 rok	2 lata	3 lata	5 lat	7 lat	9 lat
Wykładniczy	████	████	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	████	████
Gompertza	████	████	████	████	████	████
Weibull	████	████	████	████	████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████	████	████

Krzywa	1 rok	2 lata	3 lata	5 lat	7 lat	9 lat
Gamma	■	■	■	■	■	■
ARASENS	■	■	■	■	■	■
Ekstrapolowana krzywa PFS dla DAR	■	■	■	■	■	■

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że najbliższym dopasowaniem względem krzywej PFS cechuje się kolejno krzywa log-normalna, log-logistyczna oraz Gompertza. Jednakże ekstrapolacja przy wykorzystaniu rozkładu log-normalnego wykazała słabe dopasowanie statystyczne oraz najbardziej odbiegała od obserwowanych danych z badania ARASENS (por. Tabela 21). W związku z powyższym w ramach analizy podstawowej wykorzystano dane otrzymane w ramach ekstrapolacji przy wykorzystaniu rozkładu log-logistycznego. Ponadto w ramach analizy wrażliwości wykorzystano ekstrapolację na podstawie rozkładu Gompertza (scenariusz ToT_DAR).

Tabela 22.
Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla ToT dla DAR – podsumowanie założeń

Scenariusz	DAR+DOC+ADT
Analiza podstawowa	Log-logistyczny
Scenariusz ToT_DAR	Gompertza

3.2.3.2. WARTOŚCI HR DLA TOT

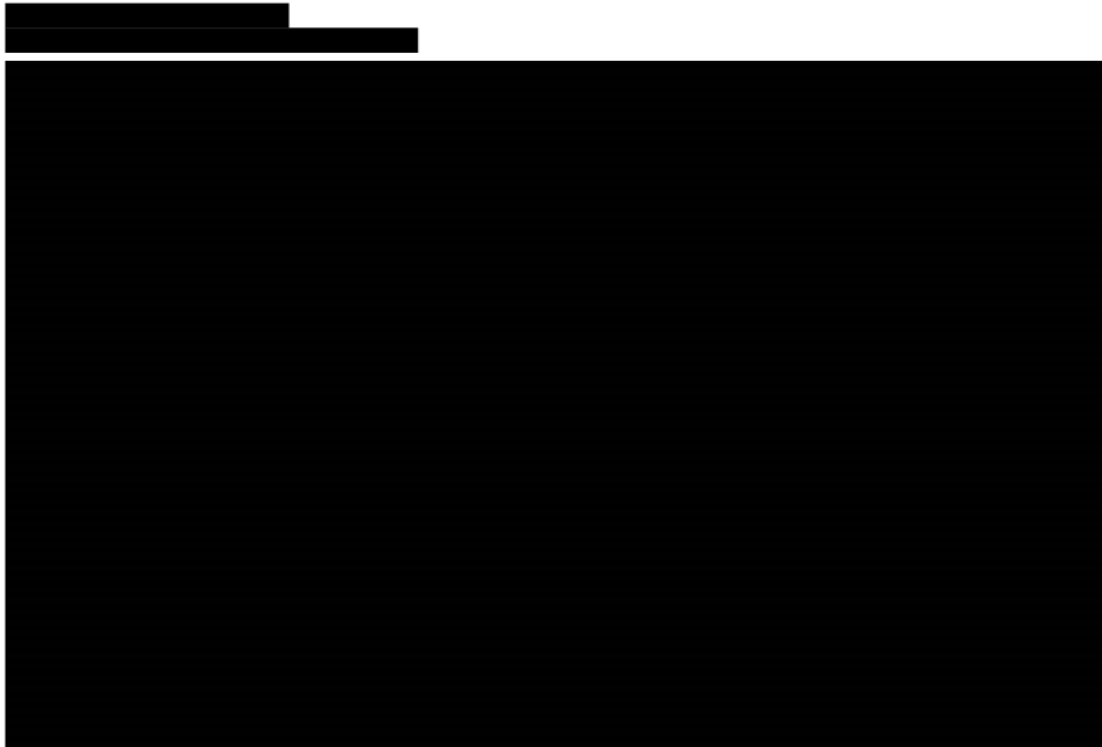
Porównanie pośrednie DAR względem komparatorów (DOC+ADT, ABI+ADT, ABI+DOC+ADT, ENZ+ADT) przeprowadzono w oparciu o wyniki NMA dla PFS. Uwzględnione w obliczeniach współczynniki HR dla porównań względem DAR+DOC+ADT w zakresie ToT przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku scenariuszy analiz wrażliwości dla PFS (por. rozdz. 3.2.2.3) zmiana wartości HR dla PFS przekłada się również na odpowiednie zmiany HR dla ToT.

Tabela 23.
Wyniki porównania pośredniego pozostałych opcji terapeutycznych względem DAR+DOC+ADT w zakresie ToT

Schemat leczenia	HR [95%CI] względem DAR+DOC+ADT		
	■	■	■
DOC+ADT	■	■	■
ABI+ADT	■	■	■
ENZ+ADT	■	■	■
ABI+DOC+ADT	■	■	■

a) ekstrapolacja na podstawie PFS, czas terapii DOC wynosi maksymalnie 6 cykli

Na poniższym wykresie przedstawiono ekstrapolację ToT przy uwzględnieniu parametrów HR względem DAR+DOC+ADT w analizie podstawowej.



Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeanalizowano scenariusz, w którym założono, że ToT dla wszystkich interwencji będzie równy PFS (leczenie do progresji, scenariusz ToT_Eq_PFS).

W analizie przyjęto, że w każdym cyklu ryzyko przerwania leczenia w populacji docelowej będzie nie niższe niż ryzyko progresji lub zgonu.

3.2.4. Podsumowanie

Oprócz określonych wcześniej scenariuszy w ramach analizy wrażliwości przetestowano dodatkowo scenariusz, w którym dla parametrów OS, PFS oraz ToT wybrano ten sam typ rozkładu wykorzystany do ekstrapolacji danych tj. rozkład log-normalny (scenariusz OS_PFS_ToT). W poniższej tabeli zestawiono typy krzywych w ramach wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości niniejszej analizy, w ramach których krzywe podlegały modyfikacji.

Tabela 24.
Typy krzywych parametrycznych przyjęte w ramach scenariuszy analizy wrażliwości

Scenariusz	Opis	Typ krzywej – DOC+ADT			Typ krzywej – DAR+DOC+ADT		
		OS	PFS	ToT	OS	PFS	ToT
Analiza podstawowa	-	Log-normalny	Uogólniony gamma	ToT = PFS	Na podstawie HR względem DOC+ADT	Log-logistyczny	
OS_DOC_1	Alternatywny wybór krzywej OS dla DOC	Log-logistyczny	Uogólniony gamma	ToT = PFS	Na podstawie HR względem DOC+ADT	Log-logistyczny	
OS_DOC_2	Alternatywny wybór krzywej OS dla DOC	Gamma	Uogólniony gamma	ToT = PFS	Na podstawie HR względem DOC+ADT	Log-logistyczny	

Scenariusz	Opis	Typ krzywej – DOC+ADT			Typ krzywej – DAR+DOC+ADT		
		OS	PFS	ToT	OS	PFS	ToT
ttCROD_DOC	Alternatywny wybór krzywej PFS dla DOC	Log-normalny	Log-logistyczny	ToT = PFS	Na podstawie HR względem DOC+ADT		Log-logistyczny
PFS_OS_DAR	Modelowanie PFS i OS dla DAR na podstawie dopasowanych krzywych	Log-normalny	Uogólniony gamma	ToT = PFS	Log-normalny	Uogólniony gamma	Log-logistyczny
ToT_DAR	Alternatywny wybór krzywej ToT dla DAR	Log-normalny	Uogólniony gamma	ToT = PFS	Na podstawie HR względem DOC+ADT		Gompertza
ToT_eq_PFS	Leczenie do progresji (ToT = PFS)	Log-normalny	Uogólniony gamma	ToT = PFS	Na podstawie HR względem DOC+ADT		ToT = PFS
OS_PFS_ToT	Jednakowy typ krzywych dla PFS, OS i ToT	Log-normalny	Log-normalny	Na podstawie PFS ToT = PFS	Na podstawie HR względem DOC+ADT		Log-normalny

3.3. Śmiertelność ogólna

W celu określenia prawdopodobieństwa zgonu pacjentów z populacji ogólnej skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2022 roku [24].

W poniższej tabeli zestawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu przyjęte w analizie.

Tabela 25.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji mężczyzn – dane przyjęte w analizie

Wiek	Mężczyźni	Wiek	Mężczyźni
0	0,41%	50	0,65%
1	0,03%	51	0,71%
2	0,02%	52	0,78%
3	0,02%	53	0,86%
4	0,02%	54	0,94%
5	0,01%	55	1,03%
6	0,01%	56	1,13%
7	0,01%	57	1,23%
8	0,01%	58	1,34%
9	0,01%	59	1,47%
10	0,01%	60	1,60%
11	0,01%	61	1,75%
12	0,01%	62	1,92%
13	0,02%	63	2,10%

Wiek	Mężczyźni	Wiek	Mężczyźni
14	0,02%	64	2,29%
15	0,03%	65	2,50%
16	0,03%	66	2,71%
17	0,04%	67	2,92%
18	0,05%	68	3,14%
19	0,06%	69	3,36%
20	0,07%	70	3,59%
21	0,08%	71	3,84%
22	0,09%	72	4,10%
23	0,09%	73	4,39%
24	0,10%	74	4,72%
25	0,10%	75	5,08%
26	0,11%	76	5,48%
27	0,11%	77	5,93%
28	0,12%	78	6,44%
29	0,13%	79	7,01%
30	0,14%	80	7,66%
31	0,15%	81	8,40%
32	0,16%	82	9,24%
33	0,17%	83	10,20%
34	0,19%	84	11,26%
35	0,20%	85	12,42%
36	0,21%	86	13,65%
37	0,23%	87	14,95%
38	0,24%	88	16,27%
39	0,25%	89	17,63%
40	0,27%	90	19,03%
41	0,29%	91	20,45%
42	0,31%	92	21,91%
43	0,34%	93	23,42%
44	0,37%	94	24,95%
45	0,40%	95	26,52%
46	0,44%	96	28,10%
47	0,49%	97	29,69%
48	0,54%	98	31,28%
49	0,59%	99	32,86%
		100	34,42%

3.4. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wyróżniono użyteczności dla następujących stanów zdrowia:

- mHSPC,
- mCRPC, w podziale na kolejne linie leczenia tj. PD1, PD2 i PD3,
- zgon.

Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o dane dostarczone przez Wnioskodawcę pochodzące z badań randomizowanych dla ENZ w mHSPC (ARCHES [25]) oraz mCRPC (AFFIRM [26]). Uwzględniono wartości użyteczności zebrane za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-5L oraz EQ-5D-3L. Użyteczności wyszczególnionych stanów zdrowia autorzy modelu wyznaczyli na podstawie danych z raportów złożonych do NICE: TA712 [19] oraz TA741 [27].

Dodatkowo uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie. Spadki użyteczności określono w oparciu o założenia przyjęte w modelu oryginalnym.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w celu zidentyfikowania innych źródeł danych dotyczących użyteczności w rozważanej populacji pacjentów w ramach niniejszej analizy przeprowadzono przeszukanie systematyczne.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono opis źródeł danych poddanych analizie w niniejszym opracowaniu.

3.4.1. Stany zdrowia

3.4.1.1. DANE Z BADANIA ARASENS

Dane dotyczące jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D nie były zbierane w badaniu ARASENS. Pomiary jakości życia we wspomnianym badaniu obejmowały skale NCCN-FACT-FPSI-17 i BPI-SF. W związku z tym autorzy modelu przeprowadzili przegląd literatury w celu identyfikacji algorytmów, które pozwoliłyby na zmapowanie skali specyficznych dla choroby wykorzystanych w badaniu ARASENS do EQ-5D. W wyniku przeglądu autorzy modelu nie zidentyfikowali takich algorytmów dla żadnej ze wskazanych skali. W związku z powyższym, specyficzne dla choroby miary jakości życia z badania ARASENS uznano za nieodpowiednie źródło danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia. W celu zasilenia modelu ekonomicznego odpowiednimi danymi skorzystano zatem z innych opublikowanych danych.

3.4.1.2. DANE Z BADANIA ARCHES, AFFIRM ORAZ TITAN

W celu zidentyfikowania danych dotyczących wartości użyteczności dla wyszczególnionych w modelu stanów zdrowia, autorzy modelu oryginalnego przeprowadzili przeszukanie systematyczne literatury. W ramach przeszukania zidentyfikowano dwa źródła tj. NICE TA712 i TA741, które dotyczyły wcześniej ocenianych technologii medycznych w mHSPC (enzalutamid i apalutamid), w których raportowano użyteczności bezpośrednio oparte na danych z badań klinicznych.

Analiza NICE TA712 dotyczyła oceny ENZ w leczeniu pacjentów z mHSPC. W ramach analizy wartości użyteczności dla stanów zdrowia określonych jako mHSPC oraz mCRPC (PD1, PD2, PD3) określono w oparciu o badania kliniczne dla ocenianej substancji tj. ARCHES (badanie RCT porównujące ENZ + ADT z ADT u pacjentów z mHSPC) oraz AFFIRM (badanie RCT porównujące ENZ z placebo u pacjentów z mCRPC). Ponadto analitycy z ERG (*Evidence Review Group*) w ramach oceny analizy zaproponowali zmodyfikowany zestaw użyteczności jako bardziej odpowiedni dla populacji wskazanej we wniosku argumentując, iż wartości użyteczności zaproponowane we wniosku są wartościami zbyt wysokimi w stosunku do wartości stosowanych we wcześniej przekładanych analizach dla mCRPC. Jednocześnie zaproponowali modyfikację polegającą na zastosowanie dekrementu użyteczności o wartości 0,093 do stanów zdrowia mCRPC 2L i 3L. Analitycy ERG wyznaczając dekrement użyteczności odwołali się do zlecenia TA377 dla enzalutamidu dla populacji mCRPC [28], gdzie dekrement użyteczności między stanem przed progresją i stanem po progresji wyniósł 0,186. Tym samym analitycy zaproponowali podejście polegające na podzieleniu równomiernie wartości 0,186 pomiędzy dwie progresje, tj. PD1 -> PD2 oraz PD2 -> PD3. Wartości z badań ARCHES, AFFIRM oraz zaproponowane przez ERG przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Wartości użyteczności – NICE TA712

Źródło danych	Metoda pomiaru jakości życia	Stan zdrowia	Wartości użyteczności	Źródło
Wartości zaproponowane przez wnioskodawcę w zleceniu NICE TA712				
NICE TA712 (ENZ) 2021	EQ-5D-5L (ARCHES), EQ-5D-3L (AFFIRM)	mHSPC	0,806	Wartość użyteczności dla pacjentów bez progresji z badania ARCHES (pacjenci z mHSPC)
		mCRPC 1L (PD1)	0,723	Wartość użyteczności dla pacjentów po progresji z badania ARCHES (pacjenci po progresji z mHSPC do mCRPC)
		mCRPC 2L (PD2)	0,702	Średnia z wartości dla PD1 i PD3
		mCRPC 3L (PD3)	0,688	Wartość początkowa użyteczności z badania AFFIRM (pacjenci z mCRPC)
Wartości zaproponowane przez ERG w ramach przeprowadzonej oceny zlecenia NICE TA712				
NICE TA712 (ENZ) 2021	EQ-5D-5L (ARCHES), EQ-5D-3L (AFFIRM)	mHSPC	0,806	Wartości niezmienione względem zaproponowanych przez wnioskodawcę zlecenia TA712
		mCRPC 1L (PD1)	0,723	
		mCRPC 2L (PD2)	0,630	Do wartości zaproponowanej przez wnioskodawcę dla PD1 ERG zaproponowało dekrement użyteczności o wartości 0,093
		mCRPC 3L (PD3)	0,537	

Analiza NICE TA741 dotyczyła oceny produktu leczniczego apalutamid (APA) w leczeniu pacjentów z mHSPC. W ramach oceny wartości użyteczności dla stanów zdrowia określonych jako mHSPC oraz mCRPC (PD1, PD2, PD3) określono w oparciu o badanie kliniczne dla ocenianej substancji tj. TITAN [29] oraz ocenę NICE TA387 [30]. Ponadto analitycy z ERG w ramach oceny analizy zaproponowali zmodyfikowany zestaw użyteczności, przyjmując wprost wartości z NICE TA 387 (w miejsce podejścia wnioskodawcy polegającego na określeniu proporcji między kolejnymi stanami w NICE TA387 i zastosowaniu ich do wartości bazowej z badania TITAN). Wartości z badania TITAN oraz zaproponowane przez ERG przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Wartości użyteczności – NICE TA741

Oceniany wniosek	Metoda pomiaru jakości życia	Stan zdrowia	Wartości użyteczności	Źródło
Wartości zaproponowane przez wnioskodawcę w zleceniu NICE TA741				
NICE TA741 (APA) 2021	EQ-5D-5L	mHSPC	0,8047	Wartość użyteczności dla pacjentów bez progresji z badania TITAN (pacjenci z mHSPC)
		mCRPC 1L (PD1)	0,6981	Wartość użyteczności dla pacjentów po progresji z badania TITAN (pacjenci po progresji z mHSPC do mCRPC)
		mCRPC 2L (PD2)	0,5257	Wartość użyteczności z TITAN dla PD1 przeskalowana przez spadki użyteczności określone na podstawie analizy NICE TA387
		mCRPC 3L (PD3)	0,4206	
Wartości zaproponowane przez ERG w ramach przeprowadzonej oceny zlecenia NICE TA741				
NICE TA741 (APA) 2021	EQ-5D-5L	mHSPC	0,8047	Wartości niezmienione względem zaproponowanych przez wnioskodawcę zlecenia TA741
		mCRPC 1L (PD1)	0,6981	
	Brak danych	mCRPC 2L (PD2)	0,625	Wartości zaczerpnięte wprost z NICE TA387 (analiza dla ABI w mCRPC)
		mCRPC 3L (PD3)	0,500	

3.4.1.3. DANE ZIDENTYFIKOWANE W RAMACH PRZEGLĄDU LITERATURY

Na potrzeby analizy posłużono się przeglądem systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy ekonomicznej dla produktu Xtandi® w leczeniu mHSPC ocenianej przez AOTMiT [31]. Wskazanie jest zgodne z analizowanym w niniejszej analizie. Szczegóły dotyczące zidentyfikowanego przeglądu przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.2). W wyniku przeprowadzonego w ramach analizy dla Xtandi® przeglądu systematycznego 67 publikacji spełniło kryteria włączenia do analizy pełnych tekstów. W 5 publikacjach dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia były pełne tj. na ich podstawie było możliwe określenie wartości użyteczności dla określonych w modelu stanów zdrowia.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia raportowane w badaniach, które zidentyfikowano w ramach odnalezionego przeglądu systematycznego.

Tabela 28.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego analizy

Publikacja	Metoda pomiaru użyteczności	Przedmiot badania	Stan zdrowia wyróżniony w modelu	Wartość użyteczności (SD)
Murasawa 2019 [32]	EQ-5D	Chorzy ze zlokalizowanym rakiem gruczołu krokowego	mHSPC	0,870 (0,15)
		Chorzy na raka gruczołu krokowego, u których nastąpiła miejscowa progresja	mCRPC PD1	0,860 (0,15)
		Chorzy na przerzutowego raka gruczołu krokowego	mCRPC PD2	0,850 (0,18)
		Chorzy na przerzutowego mCRPC	mCRPC PD3	0,840 (0,17)
Wolff 2012 [33]	EQ-5D	Chorzy na mCRPC przed chemioterapią	mCRPC PD1	0,810 (0,27)
		Chorzy na mCRPC w trakcie chemioterapii	mCRPC PD2	0,640 (0,31)
		Chorzy na mCRPC po chemioterapii	mCRPC PD3	0,660 (0,30)
Lloyd 2015 [34]	EQ-5D	Chorzy na mCRPC, u których występują bądź nie łagodne objawy choroby	mHSPC	0,830 (0,126)
		Chorzy na mCRPC przed chemioterapią	mCRPC PD1	0,625 (0,173)
		Chorzy na mCRPC w trakcie chemioterapii	mCRPC PD2	0,692 (0,219)
		Chorzy na mCRPC po chemioterapii	mCRPC PD3	0,700 (0,183)

Należy mieć na uwadze, że stany zdrowia w powyższych badaniach odbiegają od stanów zdefiniowanych w niniejszej analizie, w szczególności nie wydzielają jednoznacznie stanów mHSPC i mCRPC. Niemniej jednak ze względu na fakt, że raportowane są w nich dane dla stanów odzwierciedlających kolejne etapy leczenia, możliwe jest ich uwzględnienie w analizie. W ramach analizy wrażliwości przetestowano zestawy danych, które pozwalały na przypisanie wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia w modelu tj. mHSPC oraz mCRPC w podziale na PD1, PD2 i PD3. Takie kryterium zostało spełnione przez dwie publikacje tj. Murasawa 2019 i Lloyd 2015 i to wartości z tych publikacji przetestowano w ramach analizy wrażliwości, aby sprawdzić ich wpływ na końcowy wynik analizy. Przyjęte scenariusze przedstawiono poniżej.

Tabela 29.
Użyteczności stanów zdrowia - analiza wrażliwości

Scenariusz	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SE)	Źródło
U_1	mHSPC	0,870 (0,15)	Murasawa 2019
	PD1	0,860 (0,15)	
	PD2	0,850 (0,18)	
	PD3	0,840 (0,17)	
U_2	mHSPC	0,830 (0,126)	Lloyd 2015
	PD1	0,625 (0,173)	
	PD2	0,692 (0,219)	
	PD3	0,700 (0,183)	

3.4.1.4. PODSUMOWANIE

W świetle powyższych informacji, w analizie uwzględniono dwa źródła danych będące analizami ocenianymi przez NICE (bazującymi na danych z badań RCT dla ENZ i APA, tj. TA712 i TA741) oraz dwie publikacje zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego opisanego w analizie dla ENZ ocenianej przez AOTMiT (Murasawa 2019 i Lloyd 2015).

W analizie podstawowej wykorzystano dane z analizy NICE TA712 jako najlepiej odzwierciedlające stany zdrowia w modelu. Ponadto uwzględnienie danych przyjętych w brytyjskiej analizie dla ENZ i wykorzystanie przeglądu systematycznego z polskiej analizy dla tego samego leku jest podejściem spójnym. W ramach analiz wrażliwości przetestowano alternatywne zestawy wartości użyteczności przedstawione w ocenie NICE TA741 (scenariusz U_3) oraz odnalezione w ramach zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (scenariusze U1 oraz U2).

Tabela 30.
Użyteczności stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie

Stan	Analiza podstawowa	Scenariusz analizy wrażliwości		
		U_1	U_2	U_3
mHSPC	0,806	0,870 (0,15)	0,830 (0,126)	0,8047
mCRPC PD1	0,723	0,860 (0,15)	0,625 (0,173)	0,6981
mCRPC PD2	0,630	0,850 (0,18)	0,692 (0,219)	0,625
mCRPC PD3	0,537	0,840 (0,17)	0,700 (0,183)	0,500

3.4.2. Użyteczność skorygowana względem wieku

W analizie uwzględniono spadek jakości życia związany z wiekiem w celu precyzyjnego określenia użyteczności stanów zdrowia w całym horyzoncie analizy. W tym celu wykorzystano polskie normy populacyjne wskaźnika EQ-5D-5L dla mężczyzn [35].

Tabela 31.
Normy populacyjne wskaźnika EQ-5D-5L dla mężczyzn

Parametr	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	≥75
Średnia wartość użyteczności (SE)	0,985 (0,002)	0,978 (0,004)	0,969 (0,004)	0,947 (0,007)	0,89 (0,008)	0,88 (0,011)	0,78 (0,022)

3.4.3. Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów z populacji docelowej został uwzględniony w

analizie poprzez jednorazowe obniżenie wyniku QALY w związku z wystąpieniem każdego ze zdarzeń w pierwszym cyklu modelu (w przypadku terapii w mHSPC) lub w momencie wystąpienia progresji (w przypadku terapii kolejnymi liniami w mCRPC). Takie podejście związane jest z faktem, iż dane z badania ARASENS dla DAR+DOC+ADT wskazują, że zdarzenia niepożądane były rzadkie i w większości związane z DOC. W związku z tym, że DOC podaje się tylko na początku leczenia oczekuje się, że potencjalne zdarzenia niepożądane wystąpią w krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia.

W niniejszej analizie spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych (i czas ich trwania) przyjęto zgodnie z założeniami zastosowanymi w modelu oryginalnym tj. wykorzystano wartości z analizy NICE TA712, podobnie jak w przypadku analizy podstawowej przy wyznaczaniu użyteczności stanów zdrowia.

Tabela 32.
Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Działanie niepożądane	Spadek użyteczności	Czas trwania AE (dni)	Źródło	
			Spadek użyteczności	Czas trwania AE
Zwiększenie aktywności ALT	0,000	28	Założenie	
Anemia	-0,119	10,5	Swinburn 2010 [36]	
Ból kości	-0,069	10,5	Doyle 2008 [37]	
Zmniejszona liczba neutrofilii	-0,090	10,5	Nafees 2008 [38]	
Zmniejszona liczba białych krwinek	-0,090	10,5	Założono taką samą wartość, jak w przypadku neutropenii	
Gorączka neutropeniczna	-0,120	10,5	Lloyd 2006, Nafees 2008	
Nadciśnienie	-0,153	10,5	Swinburn 2010	
Hipokaliemia	0,000	28	Założenie	
Hepatotoksyczność	-0,131	91,3	Założono taką samą wartość, jak w przypadku zmęczenia z publikacji Lloyd 2008, Nafees 2008 i Swinburn 2010 (zgodnie z TA712)	
Neutropenia	-0,090	10,5	Nafees 2008	
Trombocytopenia	-0,09	10,5	Założono taką samą wartość, jak w przypadku neutropenii (zgodnie z TA712)	
Infekcje	-0,019	10,5	Birmingham 2012 [39]	
Leukopenia	-0,090	91,25	Założono taką samą wartość, jak w przypadku neutropenii (zgodnie z TA712)	

NICE TA712 [19]

3.5. Kolejne linie leczenia

W przypadku wystąpienia progresja choroby z mHSPC do mCRPC uwzględniono możliwość zastosowania 3 kolejnych linii leczenia (PD1, PD2 oraz PD3, por. rozdz. 2.2).

Wyodrębniono dwa podejścia do modelowania pacjentów progresujących do mCRPC zależnie od stanu zdrowia. W pierwszym podejściu wszystkie koszty leczenia stosowane są jako jeden ważony z góry koszt (ang. *lump-sum approach*), natomiast w drugim modelowane są kolejne przejścia między liniami leczenia, a koszty i użyteczności naliczane „cykl po cyklu”.

W przypadku podejścia „lump sum” w modelu uwzględniony jest odsetek pacjentów poddawanych kolejnym liniom leczenia. Średnia liczba pacjentów otrzymujących pierwszą, drugą i trzecią linię leczenia jest wyznaczana na podstawie odsetka pacjentów pozostających przy życiu w momencie wystąpienia progresji (rozpoczęcie 1., 2. lub 3. linii) w każdym z ramion. Czas, w którym dochodzi do pierwszej progresji wyznaczany jest na podstawie uzyskanych w modelu niezdyktowanych lat życia osiąganych przez pacjentów z populacji docelowej w stanie mHSPC. W przypadku kolejnych linii wyznaczany jest średni ważony czas, jaki pacjent spędziłby w poprzednich liniach uwzględniając czas trwania leczenia poszczególnymi substancjami pozyskany z literatury (szczegóły w rozdz. 3.5.2).

Tabela 33.
Odsetki pacjentów, u których dochodzi do progresji z uwzględnieniem czasu, po którym następuje progresja

Sumaryczne koszty kolejnych linii określono w kolejnych krokach:

1. Określono koszty terapii poszczególnymi substancjami (z uwzględnieniem kosztów jednostkowych, dawkowania i średniego czasu trwania leczenia daną substancją).
2. Oszacowano średni ważony koszt terapii w danej linii i danym ramieniu na podstawie kosztów i udziałów terapii stosowanych w poszczególnych liniach i ramionach.
3. Sumaryczny koszt odzwierciedlający 3 linie leczenia określono na podstawie odsetków pacjentów leczonych w danej linii, średnich ważonych kosztów terapii w kolejnych liniach i ramionach oraz przy uwzględnieniu dyskontowania naliczanego w oparciu o średni czas do progresji do kolejnych linii leczenia.

W celu określenia QALY dla pacjentów po progresji dla każdego ramienia oszacowano średnią wartość użyteczności w stanie mCRPC z uwzględnieniem czasu terapii w kolejnych liniach leczenia. Mianowicie, średnią wartość użyteczności w stanie mCRPC dla danego ramienia określono jako średnią ważoną wartość użyteczności dla kolejnych linii (PD1-PD3), przy czym wagi stanowią procentowo określony podział czasu przebywania w stanie mCRPC pomiędzy kolejne linie leczenia. Wspomniany czas pobytu w poszczególnych liniach leczenia określono w oparciu o średnie czasy do progresji dla poszczególnych substancji i ich udziały w poszczególnych liniach.

W przypadku drugiego podejścia, tj. modelowania przejść między kolejnymi liniami, obliczenia przebiegają dwuetapowo:

1. Modelowany jest podział pacjentów między kolejnymi liniami z uwzględnieniem ryzyka progresji (określonego na podstawie danych z literatury) w kolejnych liniach.
2. Odsetki pacjentów w poszczególnych liniach są korygowane tak, aby łączna liczba pacjentów leczonych w kolejnych liniach była równa łącznej liczbie pacjentów w stanie mCRPC wynikającej z modelowania na podstawie krzywych PFS i OS.

Mimo, że podejście polegające na modelowaniu przejść między kolejnymi liniami w większym stopniu odzwierciedla przepływ pacjentów w praktyce klinicznej, wiąże się ono z kilkoma ograniczeniami. Po pierwsze, w obliczeniach tych liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach mCRPC bazuje na spadku liczby pacjentów w stanie mHSPC (na podstawie krzywej PFS), a zatem nie są w nich uwzględniane zgony. Podobnie, zgony nie są uwzględniane przy przejściach między kolejnymi liniami (jako, że przejścia te również bazują tylko na ryzyku progresji dla poszczególnych substancji). Po drugie, model ekonomiczny zbudowany na potrzeby analizy jest modelem *partitioned survival*, a w modelach tego typu odsetki pacjentów przebywających w poszczególnych stanach bazują na krzywych, nie są zatem one dostosowane do uwzględniania prawdopodobieństwa progresji w sposób, jaki ma miejsce przy modelowaniu przejść między kolejnymi liniami. W efekcie łączna liczba pacjentów leczonych w kolejnych liniach może być inna niż liczba pacjentów w stanie po progresji (mCRPC) wynikająca z krzywych PFS i OS. Jak wspomniano wyżej, problem ten został zaadresowany poprzez korygowanie liczby pacjentów w kolejnych liniach w każdym cyklu. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, w analizie podstawowej wykorzystano podejście „*lump sum*”, natomiast podejście polegające na modelowaniu przejść między liniami uwzględniono w analizie wrażliwości (scenariusz Subs_Tx).

3.5.1. Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych

W analizie uwzględniono możliwość zastosowania w ramach kolejnych linii po progresji choroby do mCRPC następujących interwencji: ABI, ENZ, DOC, dichlorek radu Ra-223 (Ra-223), kabazytaksel (KAB), olaparyb (OLA) oraz brak leczenia (oprócz ADT). Udziały terapii stosowanych w kolejnych liniach po poszczególnych interwencjach określono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów z dziedziny onkologii. [REDACTED]

Finalnie przyjęte w analizie udziały terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia uwzględniające odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja, zamieszczono w poniższych tabelach. Szczegółowe wyniki ankiet przedstawiono w analizie wpływu na budżet [40].

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

3.5.2. Efektywność interwencji

W celu określenia kosztów kolejnych linii wykorzystano dane o czasie trwania leczenia i czasie do progresji, a następnie zaaplikowano je do obliczeń w sposób opisany we wstępie do rozdz. 3.5. Szczegółowe dane dotyczące parametru czasu do progresji oraz czasu trwania kolejnego leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Czas do progresji choroby oraz czas trwania leczenia - kolejne linie leczenia

Interwencja stosowana w kolejnych liniach leczenia	Czas do progresji choroby (mediana, tyg.)	Czas do progresji choroby (średnia, tyg.) ^a	Czas trwania leczenia (ToT, mediana, tyg.)	Czas trwania leczenia (ToT, średnia, tyg.) ^a	Źródło
ADT	17,0	24,5	20,0	28,9	PREVAIL [41]
ABI	71,7	103,5	60,0	86,6	NICE TA387 [42]
ENZ	85,7	123,6	77,0	111,1	NICE TA377 [43], PREVAIL [41]
DOC	50,9	73,4	28,5	28,5 ^c	TAX327 [44], Bejrananda 2016 [45]
██████	████	████	████	████	████████████████████
KAB	34,8	50,2	22,0	31,7	CARD [46]
OLA	25,2	36,4	25,2 ^b	36,4	PROfound [47]

a) średnia obliczona przy założeniu wykładniczego rozkładu dla czasu trwania leczenia i czasu do progresji jako mediany dzielona przez LN(2)
b) mediana w badaniu wyniosła 32,2 tyg., przyjęto, że czas trwania leczenia nie może być wyższy niż czas do progresji (tj. 25,2 tyg.)

Ograniczeniem może być zastosowanie w modelu tego samego czasu trwania kolejnych linii leczenia w oparciu o czasy trwania leczenia w pierwszej linii mCRPC. Wysoce prawdopodobne jest, że czas trwania leczenia ulega zmniejszeniu wraz z rozwojem i progresją choroby, jednak ze względu na brak wystarczających danych dotyczących tego parametru założono jednakowe wartości niezależnie od linii leczenia.

3.6. Zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniono AE występujące podczas terapii mHSPC interwencją i komparatorami oraz AE występujące podczas terapii mCRPC w ramach kolejnych linii leczenia. Koszty i spadki użyteczności związane z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń naliczane są jednorazowo: w pierwszym cyklu modelu w przypadku mHSPC lub w momencie wystąpienia progresji u pacjentów z mCRPC.

3.6.1. Pacjenci z mHSPC

W analizie uwzględniono AE stopnia 3+ występujące u przynajmniej 5% pacjentów w ramach przynajmniej jednego ramienia leczenia (biorąc pod uwagę zarówno leki stosowane w mHSPC, jak i mCRPC, por. rozdz. 3.6.2).

Częstość występowania AE wraz ze źródłami wśród pacjentów leczonych DAR+DOC+ADT, DOC+ADT, ABI+ADT, ENZ+ADT oraz ABI+DOC+ADT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Częstość występowania AE w populacji pacjentów z mHSPC

Zdarzenie	DAR+DOC+ADT	DOC+ADT	ABI+ADT	ENZ+ADT	ABI+DOC+ADT
Zwiększenie aktywności ALT	3%	2%	6%	NR	4%
Anemia	2%	5%	NR	NR	NR
Zmniejszona liczba neutrofilii	23%	21%	1%	NR	NR
Zmniejszona liczba białych krwinek	16%	14%	NR	NR	NR
Gorączka neutropeniczna	8%	6%	NR	NR	NR
Nadciśnienie	NR	NR	21%	5%	22%
Hipokaliemia	NR	NR	12%	NR	NR
Neutropenia	8%	10%	1%	1%	10%
Źródło	ARASENS		Analiza kliniczna [2]		

NR- nieraportowane (przyjęto 0%)

3.6.2. Pacjenci z mCRPC

Jak wspomniano wcześniej, w analizie uwzględniono AE stopnia 3+ występujące u przynajmniej 5% pacjentów w ramach przynajmniej jednego ramienia leczenia.

Częstość występowania AE wraz ze źródłami wśród pacjentów leczonych ENZ, ADT, ABI, DOC, KAB, Ra-223 oraz OLA przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Częstość występowania AE w populacji pacjentów z mCRPC

Zdarzenie	ENZ	ADT	ABI	DOC	KAB	Rad-223	OLA
Zwiększenie aktywności ALT	NR	NR	NR	NR	1%	NR	NR
Anemia	3%	3%	NR	5%	8%	13%	21%
Ból kości	1%	2%	NR	NR	NR	21%	NR
Nadciśnienie	7%	2%	4%	NR	NR	NR	NR
Hipokaliemia	NR	NR	2%	NR	NR	NR	NR
Neutropenia	NR	NR	NR	32%	45%	2%	NR
Leukopenia	NR	NR	NR	NR	32%	NR	NR
Trombocytopenia	NR	NR	NR	NR	3%	7%	NR
Infekcje	NR	NR	NR	NR	8%	NR	NR
Źródło	NICE TA712 [19], PREVAIL [41]		NICE TA712 [19], COU-AA-302 [48]	NICE TA712 [19], TAX-327 [44]	CARD [46]	NICE TA712 [19], ALSYMPCA [49]	PROfound [47]

NR – nieraportowane (przyjęto 0%)

3.7. Dawkowanie i maksymalny czas trwania leczenia

Dawkowanie poszczególnych substancji czynnych przyjęto zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych (ChPL). W poniższej tabeli zestawiono dawkowanie leków stosowanych w programie lekowym lub w ramach chemioterapii.

Ponadto w przypadku części substancji, tj. ABI i KAB, dodatkowo stosuje się prednizon, którego dawkę na potrzeby niniejszej analizy również określono na podstawie ChPL [50–52].

Tabela 42.
Dawkowanie substancji uwzględnionych w analizie – leczenie w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii

Substancja	Dawka na 1 podanie	Częstotliwość podawania	Liczba podań w 28-dniowym cyklu
DAR	600 mg	2 x dziennie	28
ABI	1000 mg	Codziennie	28
ENZ	160 mg	Codziennie	28
Ra-223	55 kBq / kg m.c.	1 raz co 28 dni	1
DOC	75 mg/m ² p.c.	1 raz co 21 dni	1,33
KAB	25 mg/ m ² p.c.	1 raz co 21 dni	1,33
OLA	300 mg (2 tabl.)	2 x dziennie	28
Prednizon ^a	10 mg	Codziennie	28

a) lek z wykazu otwartego stosowany wraz z ABI i KAB

W przypadku leków z grupy ADT dawkowanie jest zróżnicowane w zależności od konkretnego produktu. Goserelina występuje w dawce 3,6 mg oraz 10,8 mg w postaci implantu i podawana jest co 4 tygodnie. Leuprorelina występuje w postaci ampułko-strzykawkę z roztworem do wstrzykiwań (produkt Eligard) lub implantu (produkt Leuprostin, Librexa). Tryptorelina podawana jest w formie iniekcji domięśniowej (produkt Diphereline SR), natomiast degarelik w formie iniekcji podskórnej. Produkty te mają odmienne dawkowanie: Eligard może być podawany co miesiąc w dawce 7,5 mg, Leuprostin w dawce 3,6 mg raz w miesiącu lub 5 mg co trzy/sześć miesięcy w dawce odpowiednio wyższej, a Librexa w dawce 11,25 mg podawana raz na trzy miesiące. Tryptorelina podawana jest co cztery tygodnie w dawce 3,75 mg lub co trzy miesiące w dawce 11,25 mg. Ze względu na zróżnicowane dawkowanie, w celu wyznaczenia kosztów ADT wykorzystano dane dotyczące dawkowania i wielkości sprzedaży określonej w liczbie LDD (limitowa dawka dobowy).

Tabela 43.
Dawkowanie substancji uwzględnionych w analizie – ADT

Substancja	Dawka	Częstość podania	Uwagi
Goserelina	3,6 mg	Co 4 tygodnie	W pliku obliczeniowym przyjęto koszt za 4-tygodniowy cykl i dawkowanie co 4 tygodnie
	10,8 mg	Co 12 tyg.	
Leuprorelina - Eligard	7,5 mg	Co 1 miesiąc	Na potrzeby wyznaczenie średniego

Substancja	Dawka	Częstość podania	Uwagi
Leuprorelina - Leuprostin	22,5 mg	Co 3 miesiące	kosztu leku obliczono koszty za LDD, a następnie w pliku obliczeniowym przyjęto koszt za miesięczny cykl i dawkowanie co miesiąc
	45 mg	Co 6 miesięcy	
	3,6 mg	Co miesiąc	
	5 mg	Co 3 miesiące	
Leuprorelina - Librexa	11,25 mg	Co 3 miesiące	
Tryptorelina	3,75 mg	Co 4 tygodnie	Na potrzeby wyznaczenie średniego kosztu leku obliczono koszty za LDD, a następnie w pliku obliczeniowym przyjęto koszt za 4-tygodniowy cykl i dawkowanie co 4 tygodnie
	11,25 mg	Co 3 miesiące	
Degareliks	Dawka początkowa 240 mg, następnie 80 mg	Co miesiąc	-

Czas trwania leczenia modelowany jest zgodnie z krzywymi ToT opisanymi w rozdz. 3.2.3 lub w przypadku kolejnych linii, zgodnie z danymi o średnim czasie trwania leczenia (rozdz. 3.5.2). Ponadto w przypadku DOC oraz Ra-223 maksymalny czas trwania leczenia, zgodnie z zapisami PL, został ograniczony do maksymalnie 6 cykli (DOC, Ra-223) oraz do 10 cykli w przypadku DOC stosowanego w mCRPC.

Odmienne założenie przyjęto do naliczenia kosztów związanych z terapią ADT. Zgodnie z zapisami PL oraz polskich wytycznych praktyki klinicznej opisanych w analizie problemu decyzyjnego [1] na każdym etapie leczenia mHSPC należy kontynuować rozpoczętą wcześniej ablacyjną hormonoterapię analogiem LHRH (hormon uwalniający hormon luteinizujący, ang. *luteinizing-hormone-releasing hormone*). W niniejszej analizie na tej podstawie przyjęto, że terapia ADT jest stosowana do końca życia pacjenta, niezależnie od stanu zdrowia, w tym progresji choroby. W konsekwencji koszty ADT naliczane są w kolejnych cyklach modelu przez cały czas trwania życia pacjentów.

Tabela 44.
Maksymalny czas trwania leczenia uwzględniony w analizie

Interwencja	Maksymalny czas trwania leczenia	Źródło
DAR	brak ograniczenia	ChPL Nubeqa® [53]
DOC	6 cykli (mHSPC), 10 cykli (mCRPC)	ARASENS [3], Tannock 2004 [44]
ABI	brak ograniczenia	ChPL Zytiga® [51]
ENZ	brak ograniczenia	ChPL Xtandi® [31]
Ra-223	6 cykli	NICE TA412 [54]
KAB	brak ograniczenia	ChPL Cabazitaxel EVER Pharma® [52]
OLA	brak ograniczenia	ChPL Lynparza® [55]

3.8. Koszty

3.8.1. Koszty leków

3.8.1.1. KOSZT DAROLUTAMIDU

[Redacted content]

3.8.1.2. KOSZTY JEDNOSTKOWE KOMPparatorów

Substancje refundowane w ramach katalogu chemioterapii

DOC i ABI refundowane są w ramach katalogu chemioterapii. W analizie uwzględniono koszty jednostkowe substancji wyznaczone na podstawie komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [56] lub Obwieszczenia MZ (wybrano najniższe wartości) [9].

Tabela 46.
Jednostkowe koszty ABI, DOC

Substancja	Koszt NFZ za 1 mg	
	Obwieszczenie MZ	Komunikat DGL
ABI	0,11 zł	0,05 zł
DOC	1,72 zł	0,80 zł

W przypadku terapii ABI stosowana jest premedykacja z zastosowaniem prednizonu. Koszty jednostkowe tego leku określono na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 11 grudnia 2023 r.

Tabela 47.
Koszt prednizonu stosowanego w premedykacji ABI

Substancja	Koszt za 1 mg	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ
Prednizon	0,08 zł	0,10 zł

Substancje refundowane w ramach programu lekowego

ENZ refundowany jest w ramach programu lekowego B.56. W analizie uwzględniono koszty jednostkowe dla substancji wyznaczone na podstawie przetargów, danych NFZ [57] lub zaczerpnięte z Obwieszczenia MZ z dnia 11 grudnia 2023 r. [9] (wybrano najniższe wartości).

Tabela 48.
Ceny ENZ

Źródło	Nazwa placówki	Data przetargu	Dawka	Opakowanie	Liczba opakowań	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[58]	Instytut "Centrum Zdrowia Matki Polki"	01.12.2022	40mg	1	2912	222 015,00 zł	1,91 zł
[59]	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	17.10.2022	40mg	112	240	2 049 369,98 zł	1,91 zł
[60]	Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie	03.10.2022	40mg	112	20	170 780,83 zł	1,91 zł
[61]	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	26.09.2022	40mg	112	200	1 707 808,32 zł	1,91 zł
[62]	Szpital Grochowski im. dr med. Rafała Masztaka Sp. z o.o.	26.09.2022	40mg	112	50	426 952,08 zł	1,91 zł
Średnia cena za mg – przetargi							1,91 zł
Średnia cena za mg – dane NFZ							1,91 zł
Średnia cena za mg – Obw. MZ							3,15 zł

3.8.1.3. KOSZTY JEDNOSTKOWE POZOSTAŁYCH LEKÓW (ADT)

Substancje czynne składające się na ADT finansowane są w ramach wykazu A leków refundowanych, z ryczałtową dopłatą pacjenta.

Koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład ADT stosowanych w leczeniu mHSPC, jak również po progresji choroby wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego

wykazu leków refundowanych tj. Obwieszczenia MZ [9] oraz danych dotyczących wielkości sprzedaży zaczerpniętych z serwisu IkarPro [57].

W przypadku gosereliny, leuproreliny i tryptoreliny wyznaczono koszty za LDD (limitowa dawka dobową) odzwierciedlające dzienne koszty terapii daną substancją, a następnie określono koszty 4-tygodniowe lub miesięczne (zgodnie z dawkowaniem przyjętym w modelu). W przypadku degareliksu zróżnicowano koszty dla pierwszego i kolejnych podań, zgodnie ze schematem dawkowania (por. rozdz. 3.7)

Tabela 49.
Koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład ADT (goserelina, leuprorelina, tryptorelina)

Substancja	Cena NFZ za LDD	Cena NFZ + pacjent za LDD	Długość cyklu	Koszt na cykl – NFZ	Koszt na cykl – NFZ + pacjent
Goserelina	6,13 zł	6,47 zł	28 dni	171,72 zł	181,18 zł
Leuprorelina	6,16 zł	6,92 zł	1 miesiąc	187,63 zł	210,64 zł
Tryptorelina	6,18 zł	6,90 zł	28 dni	172,96 zł	193,26 zł

Tabela 50.
Koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład ADT (degareliks)

Substancja	Cena NFZ za opak.	Cena NFZ + pacjent za opak.	Długość cyklu	Koszt na cykl – NFZ	Koszt na cykl – NFZ + pacjent
Degareliks – 1. cykl	1 626,06 zł	1 635,54 zł	Pierwsze podanie	1 626,06 zł	1 635,54 zł
Degareliks – kolejne cykle	552,93 zł	556,13 zł	1 miesiąc	552,93 zł	556,13 zł

Udziały substancji stosowanych w ramach ADT oszacowano na podstawie liczby zrefundowanych LDD od października 2022 roku do września 2023 roku.

Tabela 51.
Udział terapii z grupy ADT

Terapia	Liczba LDD	Odsetek stosujących
Goserelina	6 884 136	31%
Leuprorelina	8 853 240	40%
Tryptorelina	5 473 040	25%
Degareliks	661 422	3%
Łącznie		100%

3.8.2. Koszty podania leków

W analizie przyjęto następujące założenia:

- leki doustne (DAR, ENZ, OLA, ABI, prednizon) nie będą generować dodatkowych kosztów związanych z ich podaniem,
- podanie leków dożylnych (DOC) w ramach chemioterapii będzie odbywać się w ramach świadczenia *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków*,
- podanie leków dożylnych (KAB) w ramach programu lekowego będzie odbywać się w ramach świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*,
- podanie Ra-223 w ramach programu lekowego odbywać się będzie w ramach świadczenia *przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichlorku radu Ra-223*
- podanie leków podskórnych (ADT) w ramach wykazu otwartego odbywać się będzie w ramach wizyty monitorującej (por. rozdz. 3.8.3).

Koszty wymienionych procedur przyjęto zgodnie z Zarządzeniem nr 175/2023/DGL i nr 117/2023/DGL (program lekowy) [10, 63] oraz Zarządzeniem 62/2023/DGL (chemioterapia) [11]. Wycenę punktu dla powyższych świadczeń obliczono na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń odpowiednio w zakresie program lekowy – *leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego* (kod produktu: 03.0000.356.02), *chemioterapia w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym* (kod produktu: 03.0000.112.02), *świadczenia w zakresie onkologii* (kod produktu: 02.124.001.02).

Tabela 52.
Koszty podania uwzględnione w analizie

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000021	przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichlorku radu Ra-223	600	1,51 zł	903,90 zł
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,51 zł	733,25 zł
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1,50 zł	586,84 zł

3.8.3. Koszty monitorowania terapii

W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe dla procedur związanych z diagnostyką i monitorowaniem leczenia pacjentów. Wartość punktowa została przyjęta zgodnie z Zarządzeniem Nr 175/2023/DGL (program lekowy) oraz Zarządzeniem Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ (chemioterapia) [12]. Wycenę punktu dla uwzględnionych świadczeń obliczono na podstawie umów zawartych przez

płatnika publicznego ze świadczeniodawcami ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie:

- *program lekowy – leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego* (kod produktu: 03.0000.356.02),
- *chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym* (kod produktu 03.0000.111.02).

Tabela 53.
Koszty monitorowania

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia	Koszt na 28-dniowy cykl
5.08.08.0000063	Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	2 758,08	1,51 zł	4 155,06 zł	318,53 zł
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 zł	1,50 zł	405,50 zł	186,51 zł ^a

a) przy założeniu rozliczana świadczenia co 2 miesiące

Koszt monitorowania w przypadku ADT zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Zytiga® [13]. Podana wartość odzwierciedla stan na 2015 rok, zatem koszt aktualny wyznaczono w oparciu o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2016-2023 [64]. W związku z tym, że w analizie dla produktu leczniczego Zytiga® podano miesięczny koszt monitorowania, w pierwszej kolejności przeliczono go na 28-dniowy koszt, a następnie zaktualizowano o odpowiedni wskaźnik CPI. Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 54.
Koszt monitorowania - ADT

30. dniowy koszt w 2015 r. - analiza Zytiga®	28. dniowy koszt w 2015 r.	Wskaźnik CPI 2016-2023	Zaktualizowany 28. dniowy koszt
82,30 zł	76,81 zł	129%	99,29 zł

3.8.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane stopnia 3-4:

- zwiększenie aktywności ALT,
- anemia,
- ból kości,
- zmniejszona liczba neutrofilii,
- zmniejszona liczba białych krwinek,
- gorączka neutropeniczna,
- nadciśnienie,

- hipokaliemia,
- hepatotoksyczność,
- neutropenia,
- trombocytopenia,
- leukopenia,
- infekcje.

W analizie założono, że leczenie zwiększonej aktywności ALT nie będzie generowało dodatkowych kosztów. W przypadku wystąpienia bólu kości przyjęto, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną 1-go typu. Koszt wizyty specjalistycznej ustalono na podstawie Zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (Tabela 55) [14].

Tabela 55.
Koszt leczenia bólu kości

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu*	Koszt
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	44	1,63 zł	71,78 zł

*wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ za rok 2023 dla kodu produktu kontraktowanego 02.1240.001.02

Koszt wystąpienia neutropenii oraz biegunki oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012 [15]. Dane w publikacji oszacowano w 2012 roku, w związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013-2023 [64]. Koszty gorączki neutropenicznej przyjęto na poziomie wyznaczonych kosztów neutropenii – obu zdarzeniom towarzyszy znaczny spadek liczby granulocytów obojętnochłonnych. Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 56).

Tabela 56.
Koszt leczenia neutropenii, gorączki neutropenicznej

Zdarzenie niepożądane	Koszt wg Ługowska 2012	Wartość przyjęta w analizie (2023 r.)
Neutropenia	5 771,29 zł	7 754,22 zł
Gorączka neutropeniczna	–	7 754,22 zł

Koszty pozostałych zdarzeń niepożądanych wyznaczono w oparciu o średnie wartości jednostek hospitalizacji raportowanych w ramach statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (dane za rok 2020) oraz uwzględniono wycenę punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ za rok 2023. Wyboru grup JGP dokonano w oparciu o przypisane do nich kody ICD-10, tak by w możliwie największym stopniu odpowiadały one rozpatrywanym zdarzeniom niepożądanym. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli (Tabela 57).

Tabela 57.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na podstawie hospitalizacji w danych grupach JGP

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2022 r.	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt) w 2022 r.	Wycena punktu *	Koszt hospitalizacji
Anemia, trombocytopenia, zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba białych krwinek, leukopenia	S05 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	38 826	11 494,04 zł	1,55 zł	17 774,62 zł
	S06 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	55 009	4 015,56 zł	1,55 zł	6 209,74 zł
	S07 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	18 218	797,27 zł	1,55 zł	1 232,91 zł
	Średnia ważona				
Nadciśnienie	E86 Nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	511	6 080,78 zł	1,60 zł	9 757,85 zł
	E87 Ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	962	3 840,00 zł	1,60 zł	6 162,06 zł
	E88 Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	20 072	1 583,87 zł	1,60 zł	2 541,64 zł
	Średnia ważona				
Hipokaliemia	K26 - Zaburzenia wodno-elektrolitowe	7 910	1 934,16 zł	1,61 zł	3 110,89 zł
Hepatotoksyczność	G16 - Ostre choroby wątroby	6 568	3 886,12 zł	1,61 zł	6 250,41 zł
Infekcje	L07 – Zakażenie nerek lub dróg moczowych	11 708	1 643,92 zł	1,61 zł	2 644,07 zł

* wycena punktów na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ za rok 2023 dla kodów: 03.4240.030.02, 03.4100.030.02, 03.4000.030.02 rozliczanych w wymienionych grupach JGP

Na podstawie wyznaczonych kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz omówionych w rozdz. 3.6 częstości ich występowania oszacowano średnie koszty występowania zdarzeń niepożądanych przypadające na jednego pacjenta leczonego danym schematem. Poniżej zestawiono zbiorczo uwzględnione w analizie jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (Tabela 58). Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczane są w modelu jednorazowo w momencie rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem danej terapii.

Tabela 58.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie

Zdarzenie niepożądane	Koszt
Zwiększenie aktywności ALT	0,00 zł
Anemia	9 407,78 zł
Ból kości	71,78 zł
Zmniejszona liczba neutrofilii	9 407,78 zł
Zmniejszona liczba białych krwinek	9 407,78 zł
Gorączka neutropeniczna	7 754,22 zł
Nadciśnienie	2 874,45 zł

Zdarzenie niepożądane	Koszt
Hipokaliemia	3 110,89 zł
Hepatotoksyczność	6 250,41 zł
Neutropenia	7 754,22 zł
Trombocytopenia	9 407,78 zł
Leukopenia	9 407,78 zł
Infekcje	2 644,07 zł

3.8.5. Koszty leczenia kolejnych linii

W modelu uwzględniono koszty aktywnego leczenia pacjentów będących w stanie mCRPC obejmującego maksymalnie trzy linie leczenia. Na koszty kolejnych linii leczenia składają się koszty leków (ADT, ABI, ENZ, DOC, Ra-223, KAB, OLA), podania leków oraz monitorowania leczenia. Koszty te zostały wyznaczone przy uwzględnieniu schematów dawkowania, udziałów substancji stosowanych w kolejnych liniach oraz czasu trwania terapii poszczególnymi lekami (patrz rozdz. 3.5). Dodatkowo przyjęto, że wymagane jest ciągle monitorowanie stanu zdrowia pacjenta po zakończeniu aktywnego leczenia.

KOSZTY JEDNOSTKOWE LEKÓW

Celem określenia kosztów jednostkowych substancji czynnych stosowanych w leczeniu mCRPC przyjęto następujące założenia:

1. posłużono się danymi zawartymi w komunikatach NFZ dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (o ile były dostępne), porównano je z limitem finansowania w oparciu o WLR i wybrano najniższą wartość,
2. w przypadku braku danych z punktu 1 poszukiwano przetargów na zakup poszczególnych substancji czynnych oraz przeanalizowano dane NFZ [57] dot. kwoty refundacji i zużycia substancji w programach lekowych w 2022 r.,
3. porównano ceny jednostkowe leków wyznaczone w oparciu o dane z przetargów i z danych NFZ z limitem finansowania w oparciu o WLR i wybrano najniższą wartość.

Substancje refundowane w ramach katalogu chemioterapii

Koszty ABI i DOC refundowanych w ramach katalogu chemioterapii przedstawiono w rozdz. 3.8.1.2.

Substancje refundowane w ramach programu lekowego

ENZ, KAB, OLA refundowane są w ramach programu lekowego B.56. W analizie uwzględniono koszty jednostkowe dla substancji wyznaczone na podstawie przetargów, danych NFZ dot. kwoty refundacji i

zużycia substancji w programach lekowych w 2022 r. [57] i z Obwieszczenia MZ z dnia 11 grudnia 2023 r. [9] (wybrano najniższe wartości).



W poniższej tabeli zestawiono aktualne ceny z przetargów i Obwieszczenia MZ.

Tabela 59.
Ceny ENZ, Ra-223, OLA, KAB – kolejne linie leczenia

Źródło	Nazwa placówki	Data przetargu	Dawka	Opakowanie	Liczba opakowań	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za jedn.
ENZ (por. Tabela 48)							
Średnia cena za mg – przetargi							1,91 zł
Średnia cena za mg – dane NFZ							1,91 zł
Średnia cena za mg – Obw. MZ							3,15 zł
Ra-223							
[66]	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	2022.05.05	6600k Bq	1 sztuka	20	373 248,20 zł	2,83 zł/kBq
Średnia cena za ml – przetargi							2,83 zł/kBq
Średnia cena za ml – dane NFZ							1,19 zł/kBq
Średnia cena za ml – Obw. MZ							2,97 zł/kBq
OLA							
[67]	Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie	07.11.2022	100mg # 150mg	56 # 56	240 # 1020	10 453 992,19 zł	148,16 zł
[68]	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie	27.10.2022	100mg # 150mg	56 # 56	90 # 270	2 986 854,91 zł	148,16 zł
[69]	Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie	18.10.2022	100mg # 150mg	56 # 56	240 # 170	3 401 695,87 zł	148,16 zł
[61]	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	26.09.2022	150mg	56	18	149 342,75 zł	148,16 zł
[70]	Zagłębiowskie Centrum Onkologii Szpital Specjalistyczny im. Sz. Starkiewicza w Dąbrowie Górniczej	13.09.2022	100mg # 150mg	56 # 56	72 # 72	1 194 741,96 zł	148,16 zł

Źródło	Nazwa placówki	Data przetargu	Dawka	Opakowanie	Liczba opakowań	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za jedn.	
							Średnia cena za tabletkę – przetargi	148,16 zł
							Średnia cena za tabletkę – dane NFZ	bd*
							Średnia cena za tabletkę – Obw. MZ	200,38 zł
KAB								
							Średnia cena za mg – dane NFZ (komunikat DGL)	56,52 zł
							Średnia cena za mg – Obw. MZ	57,66 zł

* brak możliwości wyznaczenia ceny za tabletkę

W przypadku terapii ABI i KAB stosowana jest premedykacja z zastosowaniem prednizonu. Koszty jednostkowe prednizonu przedstawiono w rozdz. 3.8.1.2.

3.8.6. Koszty opieki terminalnej

W analizie przyjęto, że u pacjentów, u których w analizowanym horyzoncie czasowym wystąpi zgon, naliczany będzie jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia. Założono, że okres tej opieki wynosi 3 miesiące.

Na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ oraz Zarządzenia Nr 196/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [17] wraz z późniejszymi Zarządzeniami zmieniającymi oszacowano koszt poszczególnych świadczeń związanych z opieką hospicyjną (Tabela 60).

Tabela 60.
Koszt opieki terminalnej

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu (2023 r.)	Taryfa
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	95,72 zł	6,1
Osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	93,47 zł	1,0

Świadczenia mogą być przeprowadzone w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym, w związku z czym do określenia kosztu jednostkowego konieczne było określenie także częstości wykonywania poszczególnych typów świadczeń. Na podstawie danych z umów pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcami w 2023 roku oszacowano odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym. W poniższej tabeli przedstawiono wartość jednostkową, sumaryczny koszt świadczeń oraz odsetek pacjentów korzystających z danego świadczenia w ramach opieki terminalnej (Tabela 61).

Tabela 61.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktu (2023 r.)	Odsetek pacjentów	Liczba dni ^a	Koszt
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	583,88 zł	8 900 630	57,2%	91,31	53 315,48 zł
Osobodzeń w hospicjum domowym	93,47 zł	6 650 506	42,8%	91,31	8 534,61 zł
Średni koszt opieki terminalnej					34 164,76 zł

a) przyjęto 3-miesięczny czas trwania opieki terminalnej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted Section Header]

[Redacted Text]

[Redacted Text]

[Redacted Text]

[Redacted Text]

[Redacted Text]

[Redacted Text]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted Section Header]

[Redacted Section Header]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted 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]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 73.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmianyany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horyzont czasowy (dożywni, 34-letni)			Rozdz. 2.6
Disc	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		Rozdz. 2.10
U_1		Murasawa 2019		
U_2	Użyteczności (dane z analizy NICE TA712)	Lloyd 2015		Rozdz. 3.4.1
U_3		NICE TA741		
OS_DOC_1	Krzywa OS dla DOC (log-normalny)	Log-logistyczny		
OS_DOC_2		Gamma		
ttCROD_DOC	Krzywa PFS dla DOC (uogólniony gamma)	Log-logistyczny		
PFS_OS_DAR	Modelowanie PFS i OS dla DAR (na podstawie HR względem DOC+ADT)	Na podstawie dopasowanych krzywych (OS: log-normalny, PFS: uogólniony gamma)		Rozdz. 3.2, Tabela 24
ToT_DAR	Krzywa ToT dla DAR (log-logistyczny)	Gomperta		
ToT_eq_PFS	Czas trwania terapii na podstawie krzywej ToT dla DAR i HR dla PFS	Leczenie do progresji		
OS_PFS_ToT	Różny typ krzywych dla PFS, OS i ToT	OS: log-normalny PFS: log-normalny ToT: log-normalny		
PFS_HR_CRPC	HR dla PFS względem DOC+ADT (na podstawie podstawowego scenariusza NMA, Tabela 19)	HR dla PFS na podstawie alternatywnego scenariusza NMA (Tabela 19)		Rozdz. 3.2.2.3
OS_HR_UB	HR dla OS względem DOC+ADT (na	Dolny kraniec przedziału ufności (wariant maksymalny, Tabela 11)		Rozdz. 3.2.1.3

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
OS_HR_LB	podstawie podstawowego scenariusza NMA, Tabela 11)	Górny kraniec przedziału ufności (wariant minimalny, Tabela 11)		
Subs_Tx	Modelowanie pacjentów progresujących do CRPC (podejście „ <i>jump sum</i> ”)	Koszty i użyteczności naliczane „cykl po cyklu”		Rozdz. 3.5

Kryterium	Nubeqa		Arimidex		Enzalutamid		Docetaxel		Abirateron		Leczenie docelowe		Leczenie docelowe	
	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
1														
2														
3														
4														
5														

Wyniki oceny klinicznej (KCS) - Nubeqa (darolutamid) w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami

Kryterium	Nubeqa		Arimidex		Enzalutamid		Docetaxel		Abirateron		Leczenie docelowe		Leczenie docelowe	
	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														
26														
27														
28														
29														
30														
31														
32														
33														
34														
35														
36														
37														
38														
39														
40														
41														
42														
43														
44														
45														
46														
47														
48														
49														
50														

	Kategoria 1		Kategoria 2		Kategoria 3		Kategoria 4		Kategoria 5		Kategoria 6		Kategoria 7	

[Redacted Section Header]

	Kategoria 1		Kategoria 2		Kategoria 3		Kategoria 4		Kategoria 5		Kategoria 6		Kategoria 7	

Kod	Kategoria 1			Kategoria 2			Kategoria 3			Kategoria 4		Kategoria 5	Kategoria 6
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 3.3	Podkategoria 4.1	Podkategoria 4.2		
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													
32													
33													
34													
35													
36													
37													
38													
39													
40													
41													
42													
43													
44													
45													
46													
47													
48													
49													
50													
51													
52													
53													
54													
55													
56													
57													
58													
59													
60													
61													
62													
63													
64													
65													
66													
67													
68													
69													
70													
71													
72													
73													
74													
75													
76													
77													
78													
79													
80													
81													
82													
83													
84													
85													
86													
87													
88													
89													
90													
91													
92													
93													
94													
95													
96													
97													
98													
99													
100													

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted content]

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

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

6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienie ich przyczyn. W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę PubMed (w tym MEDLINE) oraz strony agencji HTA pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami opracowanego modelu. Schemat wyszukiwania publikacji zamieszczono w rozdziale A.1.2. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 4 analizy (Nwogu 2023 [71], CADTH 2023 [72], PBAC 2023 [73] i Yoo 2023 [74]), których wyniki można porównać z wynikami niniejszego opracowania. Do celów przeprowadzenia walidacji konwergencji wyniki niniejszej analizy dostosowano do założeń odnalezionych pozycji w zakresie stóp dyskontowych oraz horyzontu czasowego.

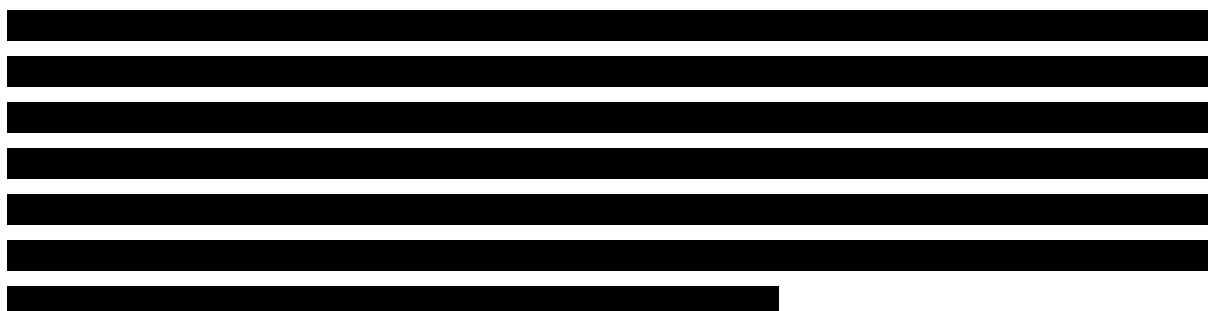


Tabela 82.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy Nwogu 2023

Porównanie	Parametry dostosowanie w ramach walidacji	Kategoria	Nwogu 2023	Niniejsza analiza
DAR+DOC+ADT vs DOC+ADT	Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych: 3%	Różnica QALY	0,86	■
		Różnica LY	0,89	■

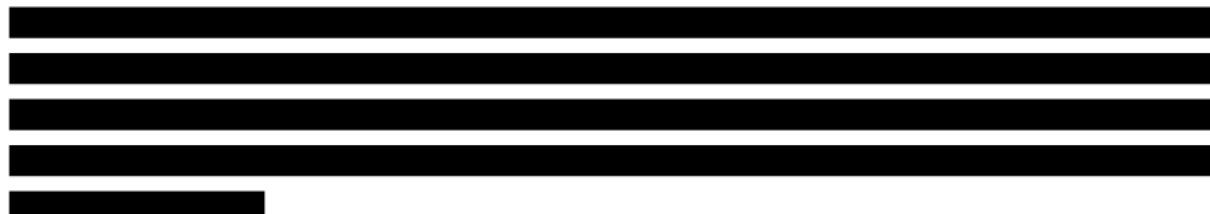


Tabela 83.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy CADTH 2023

Interwencja	Parametry dostosowanie w ramach walidacji	CADTH 2023	Niniejsza analiza
QALY			
DAR+DOC+ADT	Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych: 1,5%, horyzont czasowy: 25 lat	5,78	■
DOC+ADT		4,40	■
ABI+ADT		4,73	■
ENZ+ADT		4,85	■
Lys			
DAR+DOC+ADT	Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych: 1,5%, horyzont czasowy: 25 lat	7,07	■
DOC+ADT		5,80	■
ABI+ADT		6,00	■
ENZ+ADT		5,95	■



Tabela 84.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy PBAC 2023

Interwencja	Parametry dostosowanie w ramach walidacji	PBAC 2023	Niniejsza analiza
QALY			
DAR+DOC+ADT	Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych: 5%; horyzont: 15 lat	4,42	■
DOC+ADT		3,293	■

Interwencja	Parametry dostosowanie w ramach walidacji	PBAC 2023	Niniejsza analiza
LYs			
DAR+DOC+ADT	Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych: 5%; horyzont: 15 lat	5,692	■
DOC+ADT		4,581	■



Tabela 85.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy Yoo 2023

Interwencja	Parametry dostosowanie w ramach walidacji	Yoo 2023	Niniejsza analiza
DAR+DOC+ADT	Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych: 3%, horyzont czasowy: 10 lat	4,29	4,18
DOC+ADT		3,79	3,28
ENZ+ADT		4,57	3,45
ABI+ADT		3,83	3,73

W przypadku analiz SMC 2023 [75] oraz NICE 2023 [76] odstąpiono od walidacji wyników z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie ze względu na brak wystarczających danych pozwalających na porównanie.

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań. Dane w zakresie efektywności porównywanych schematów leczenia zwalidowano na etapie ekstrapolacji parametrów skuteczności i przedstawiono w rozdz. 3.2.

7. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

Obecnie pacjenci z mHSPC, u których możliwe jest zastosowanie DOC, nie mają dostępu do antyandrogenów II generacji. Szersze spektrum opcji terapeutycznych, w tym dostęp do tej grupy leków uzyskiwane jest dopiero w chwili wystąpienia progresji do postaci odpornej na kastrację. Skuteczna terapia już w stanie mHSPC może jednak zapobiec progresji do stadium oporności na kastrację lub ją znacząco opóźnić. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępu do opcji terapeutycznych zdolnych do wydłużania okresu przeżycia bez progresji do mCRPC, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji DAR w ramach programu lekowego będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tej grupy chorych.

8. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Charakterystykę pacjentów determinującą koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) zaczerpnięto z badania ARASENS. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie.
- Dostępne dane z badania ARASENS obejmują okres znacznie krótszy niż zakładany horyzont czasowy analizy (34 lata). W związku z powyższym konieczne było przeprowadzenie ekstrapolacji przeżycia poza horyzont czasowy badania ARASENS.
- Brak jest danych dotyczących czasu trwania leczenia dla ABI+ADT, ABI+DOC+ADT i ENZ+ADT. W konsekwencji założono, że względne efekty w zakresie tego punktu końcowego określają wartości HR z NMA dla PFS.
- W badaniu ARASENS nie zbierano danych o jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. W konsekwencji konieczne było wykorzystanie danych z innych źródeł danych, które mogą w mniejszym stopniu odzwierciedlać charakterystykę populację z badania ARASENS.
- Stosowanie kolejnych linii leczenia wpływa na koszty i użyteczności po progresji, jednak nie ma odzwierciedlenia w przeżyciu całkowitym pacjentów.
- Przyjęta struktura terapii ADT jest oparta na danych dotyczących sprzedaży poszczególnych substancji w populacji dorosłych mężczyzn, bez rozróżnienia między stadia choroby. Rzeczywiste zużycie w populacji pacjentów z mHSPC oraz mCRPC może różnić się od przyjętego w analizie.
- Rozpowszechnienie schematów stosowanych w leczeniu mCRPC określono na podstawie danych uzyskanych od ekspertów. Rzeczywiste zużycie w populacji pacjentów z mCRPC może różnić się od przyjętego w analizie.
- Nie różnicowano w zależności od linii leczenia w mCRPC czasu trwania leczenia i czasu do progresji na poszczególnych lekach. Wysoce prawdopodobne jest, że czas trwania leczenia ulega zmniejszeniu wraz z rozwojem i progresją choroby, jednak ze względu na brak wystarczających danych dotyczących tego parametru założono jednakowe wartości niezależnie od linii leczenia.

- W analizie wykorzystano dane dotyczące śmiertelności naturalnej populacji Polski za rok 2019, mimo dostępności danych za 2021 rok. Podejście zostało podyktowane faktem istotnego wpływu pandemii COVID-19 na wzrost śmiertelności w populacji ogólnej.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii DAR w skojarzeniu z DOC oraz ADT, w leczeniu dorosłych pacjentów z mHSPC. Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń zgodnie z polskimi wymogami dotyczącymi analizy ekonomicznej.

Skuteczność DAR+DOC+ADT oraz DOC+ADT w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji określono w oparciu o wyniki badania ARASENS. Dostępne dane obejmują okres znacznie krótszy niż zakładany horyzont czasowy analizy (34 lata), więc konieczne było przeprowadzenie ekstrapolacji przeżycia poza horyzont czasowy badania. W celu uzyskania maksymalnie wiarygodnej ekstrapolacji uzyskane krzywe przeżycia walidowano z długoterminowymi badaniami dla DOC+ADT oraz z ekspertami klinicznymi. W przypadku porównań z pozostałymi komparatorami w celu wyznaczenia krzywych PFS i OS wykorzystano wartości HR uzyskane w ramach porównania pośredniego metodą NMA.

W badaniu ARASENS nie mierzono użyteczności z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. W konsekwencji konieczne było wykorzystanie innych źródeł danych. Uwzględniono dane z analizy NICE TA712 dla ENZ w tym samym wskazaniu. Takie podejście pozwala na uwzględnienie danych dla populacji możliwie najbardziej zbliżonej do rozważanej populacji pacjentów. W publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dane nie odzwierciedlały precyzyjnie stanów zdrowia z zastosowanego w niniejszej analizie modelu. Niemniej jednak, prezentowały dane dla kilku stanów zdrowia odzwierciedlających progresywny przebieg choroby, a zatem zostały uwzględnione w ramach analiz wrażliwości.

[Redacted text block]

Warto zwrócić uwagę, że obecnie w programie lekowym B.56. dla pacjentów z mHSPC dostępny jest APA, który może być przyjmowany przez pacjentów z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania DOC, natomiast pacjenci z mHSPC, u których możliwe jest zastosowanie DOC, nie mają dostępu do antyandrogenów II generacji. Szersze spektrum opcji terapeutycznych, w tym dostęp do antyandrogenów II generacji (enzalutamid) uzyskiwane jest dopiero w chwili wystąpienia progresji do postaci odpornej na kastrację. Skuteczna terapia już w stanie mHSPC może jednak zapobiec progresji do stadium oporności na kastrację lub ją znacząco opóźnić. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępu do opcji terapeutycznych zdolnych do wydłużania okresu przeżycia bez progresji do mCRPC, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji DAR w ramach programu lekowego będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tej grupy chorych.

10. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Nubeqa (darolutamid) w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami. HTA Consulting 2024.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Nubeqa (darolutamid) w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami. HTA Consulting 2024.
3. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, Kopyltsov E, Park CH, Alekseev B, Montesa-Pino A, Ye D, Parnis F, Cruz F, Tammela TLJ, Suzuki H, i in. (2022) Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 386(12):1132–1142.
4. Wytoczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT-1.pdf (9.5.2023).
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (9.5.2023).
6. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20111220696>.
7. Darolutamide for the Treatment of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Global Cost-Effectiveness Model Technical Report.
8. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2023 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8455.html> (31.8.2023).
9. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 roku. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> (3.1.2024).
10. Zarządzenie nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2095/Zarzadzenie-175_2023_DGL (3.1.2024).
11. Zarządzenie nr 62/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 kwietnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1768/Zarzadzenie-62_2023_DGL (3.1.2024).
12. Zarządzenie nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/166/Zarz%C4%85dzenie-17_2022_DGL (24.5.2023).
13. Abirateron (Zytiga) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza ekonomiczna. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/108/AW/108_AW_4351_36_Zytiga_\[octan_abirateronu\]_rak_gruczolu_krokowego_AE_2015.10.08.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/108/AW/108_AW_4351_36_Zytiga_[octan_abirateronu]_rak_gruczolu_krokowego_AE_2015.10.08.pdf) (22.5.2023).
14. (2023) Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarzadzenie-57_2023_DSOZ (23.5.2023).
15. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Sola A, Ziobro M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* 41–47.
16. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl>.

17. Zarządzenie nr 196/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/117/Zarz%C4%85dzenie-196_2021_DSOZ (23.5.2023).
18. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html> (2.1.2024).
19. Enzalutamide for treating hormone-sensitive metastatic prostate. Single Technology Appraisal. Committee papers. TA712. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta712/evidence/committee-papers-pdf-9191003869> (28.4.2023).
20. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, Brawley CD, Calvert J, Chowdhury S, Cook A, Cross W, Dearnaley DP, Douis H, Gilbert D, Gillissen S, i in. (2019) Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Annals of Oncology* 30(12):1992–2003.
21. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong Y-N, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, i in. (2015) Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 373(8):737–746.
22. Abiraterone for treating newly diagnosed high-risk hormone-sensitive metastatic prostate cancer. TA721. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta721> (10.5.2023).
23. Apalutamide with androgen deprivation therapy for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer. TA741. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta741> (10.5.2023).
24. GUS. Trwanie życia w 2022 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html> (22.9.2023).
25. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen L, Stenzl A. (2019) ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *JCO* 37(32):2974–2986.
26. Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, Forer D, Hirmand M, Bono JS de. (2014) Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *The Lancet Oncology* 15(10):1147–1156.
27. Single technology appraisal. Apalutamide for treating non metastatic hormone-relapsed prostate cancer and metastatic hormone -sensitive prostate cancer. [ID1534]. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta741/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-9266538637> (8.5.2023).
28. Enzalutamide (XTANDI) for the treatment of adult men with asymptomatic or mildly symptomatic metastatic hormone relapsed prostate cancer after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated. NICE 2015 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta377/documents/prostate-cancer-metastatic-hormonerelapsed-enzalutamide-id683-committee-papers-2>.
29. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li J, Cheng S, i in. (2019) Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 381(1):13–24.
30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated [TA387]. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta387/evidence> (8.5.2023).
31. Xtandi (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu karkowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/020/AW/20_AW_OT.4231.10.2022_Xtandi_AE.pdf (8.5.2023).
32. Murasawa H, Sugiyama T, Matsuoka Y, Okabe T, Hino A, Tanaka N, Sugimoto M, Oyama M, Fujimoto K, Horie S, Noto S, Shimozuma K. (2019) Health utility and health-related quality of life of Japanese prostate cancer patients according to progression status measured using EQ-5D-5L and FACT-P. *Qual Life Res* 28(9):2383–2391.
33. Wolff JM, Donatz V, Klier J, Erhardt W, Dass RN, Geiges G. (2012) PCN120 Quality of Life Among German Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Value in Health* 15(7):A431.
34. Lloyd AJ, Kerr C, Penton J, Knerer G. (2015) Health-Related Quality of Life and Health Utilities in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Survey Capturing Experiences from a Diverse Sample of UK Patients. *Value Health* 18(8):1152–1157.
35. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med* 131(5):484–486.

36. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. (2010) Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Current Medical Research and Opinion* 26(5):1091–1096.
37. Doyle S, Lloyd A, Walker M. (2008) Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 62(3):374–380.
38. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6(1):84.
39. Birmingham SL, Ashe JF. (2012) Systematic review of the impact of urinary tract infections on health-related quality of life: *IMPACT OF UTIs ON QOL*. *BJU International* 110(11c):E830–E836.
40. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Nubeqa (darolutamid) w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami. HTA Consulting 2024.
41. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, Bono JS de, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, i in. (2014) Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med* 371(5):424–433.
42. Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta387> (27.4.2023).
43. Enzalutamide for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta377> (27.4.2023).
44. Tannock IF, Wit R de, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA. (2004) Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* 351(15):1502–1512.
45. Bejrananda T, Pripatnanont C, Tanthanuch M, Karnjanawanichkul W. (2016) Oncological Outcome of Docetaxel-Based Chemotherapy for Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Med Assoc Thai* 99(12):1315–1321.
46. Wit R de, Bono J de, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, Kramer G, Eymard J-C, Bamias A, Carles J, Iacovelli R, Melichar B, Sverrisdóttir Á, Theodore C, Feyerabend S, i in. (2019) Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 381(26):2506–2518.
47. Bono J de, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Mehra N, Goessl C, Kang J, i in. (2020) Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 382(22):2091–2102.
48. Rathkopf DE, Smith MR, Bono JS de, Logothetis CJ, Shore ND, Souza P de, Fizazi K, Mulders PFA, Mainwaring P, Hainsworth JD, Beer TM, North S, Fradet Y, Van Poppel H, Carles J, i in. (2014) Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). *European Urology* 66(5):815–825.
49. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O’Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, i in. (2013) Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 369(3):213–223.
50. Charakterystyka produktu leczniczego - Docetaxel Accord (docetaksel). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf (24.5.2023).
51. Charakterystyka produktu leczniczego - Zytiga (abirateron). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136263/anx_136263_pl.pdf (24.5.2023).
52. Charakterystyka produktu leczniczego - Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel). Dostęp: file:///C:/Users/k.labunets/Downloads/Charakterystyka-42173-2022-06-30-11760_B-2022-08-05.pdf (24.5.2023).
53. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Nubeqa (darolutamid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_pl.pdf (28.4.2023).
54. Radium-223 dichloride for treating hormone-relapsed prostate cancer with bone metastases. Technology appraisal guidance TA412. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta412> (25.5.2023).
55. Charakterystyka produktu leczniczego - Olaparib (Lynparza). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf (25.5.2023).
56. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2023 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8532.html> (3.1.2024).
57. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/reports> (24.5.2023).
58. ZP/92/2022 Dostawa produktów leczniczych stosowanych w ramach programów lekowych dla Instytutu „CZMP”. Dostęp: <https://iczmp.ezamawiajacy.pl/pn/iczmp/demand/notice/public/79055/details> (24.5.2023).

59. WSZSL/FZ-73-22 Przetarg nieograniczony na dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych oraz chemioterapii. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/662990> (24.5.2023).
60. EP/220/64/2022 Dostawa różnych produktów leczniczych, w tym środki przeciw nadciśnieniu, preparaty przeciw anemii, insuliny, środki antybakteryjne do użytku ogólnoustrojowego, środki przeciwbólowe, środki znieczulające, heparyny, wyroby ortopedyczne, produkty do żywienia pozajelitowego, opatrunki oraz preparaty odżywiania wewnątrzjelitowego dla SPWSZ w Szczecinie. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/spwsz/public/postepowanie?postepowanie=32687891> (24.5.2023).
61. DZP.242.756.2022 - Dostawa produktów leczniczych – leki onkologiczne. Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu. Dostęp: https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,97607,4f9ad1c8e54f1c576556e4a70240d369.html (24.5.2023).
62. ZPU/44/2022 Zakup leków na potrzeby realizacji programów lekowych - rak prostaty. Szpital Grochowski. Dostęp: <https://szpitalgrochowski.ezamawiajacy.pl/pn/szpitalgrochowski/demand/notice/public/72280/details> (24.5.2023).
63. Zarządzenia nr 117/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 sierpnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1944/Zarządzenie-117_2023_DGL (4.1.2024).
64. Wskaźnik cen towarów i usług komercyjnych w listopadzie 2023 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-listopadzie-2023-roku,2,145.html> (3.1.2024).
65. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r> (29.8.2023).
66. ZPZ-04/02/22 Dostawa produktów leczniczych. SP ZOZ MSWiA z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/588972> (24.5.2023).
67. ZP-271-46/22 - Dostawa leków różnych. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/15327d0c-33cd-454d-a64f-76173b04ccf5> (24.5.2023).
68. EO/LA-2722/XLIX/22 Dostawa produktów leczniczych stosowanych w Programach Lekowych i Chemioterapii. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/spsk1/public/postepowanie?postepowanie=35186537> (24.5.2023).
69. Postępowanie nr 69/ZP.261.33-A.2022 Dostawy produktu leczniczego Olaparibum. Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/pcmzeszow/public/postepowanie?postepowanie=33823060> (24.5.2023).
70. ZP/78/ZCO/2022 Dostawa produktów leczniczych do realizacji programów lekowych. Zagłębiowskie Centrum Onkologii. Szpital Specjalistyczny im. Sz. Starkiewicza w Dąbrowie Górniczej. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/652415> (24.5.2023).
71. Nwogu I, Nedzesky J, Carlson J. Cost-Effectiveness of Adding Darolutamide to Docetaxel and Androgen Deprivation Therapy in the Treatment of Metastatic Hormone- Sensitive Prostrate Cancer. ISPOR 2023 Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/intl2023-3667/125623> (27.4.2023).
72. CADTH Reimbursement Review. Darolutamide (Nubeqa) in metastatic castration-sensitive prostate cancer in combination with docetaxel and ADT. Dostęp: <https://www.cadth.ca/darolutamide> (16.5.2023).
73. Public Summary Document - November 2022 PBAC Meeting with May 2023 Addendum - DAROLUTAMIDE. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/files/darolutamide-psd-11-2022-05-2023.pdf> (19.9.2023).
74. Yoo M, Nelson RE, Haaland B, Dougherty M, Cutshall Z, Kohli R, Beckstead R, Kohli M. (2023) Cost-Effectiveness Analysis of seven treatments In Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): A Public-Payer Perspective. *J Natl Cancer Inst* 135.
75. Darolutamide (Nubeqa) in treatment of adults with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with docetaxel. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7507/darolutamide-nubeqa-final-march-2023-amended-20032023-for-website.pdf> (16.5.2023).
76. Darolutamide with androgen deprivation therapy and docetaxel for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer NICE 3971. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10860/documents>.
77. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (16.5.2023).
78. Cochrane. Dostęp: <https://www.cochrane.org/> (16.5.2023).

79. ISPOR | International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Dostęp: <https://www.ispor.org/> (16.5.2023).
80. AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/> (16.5.2023).
81. PBAC | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/home> (16.5.2023).
82. SMC | Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (16.5.2023).
83. Erleada (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej. AOTMiT 2021. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7370-66-2021-zlc> (24.4.2023).

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Wyniki NMA dla porównania DAR + DOC + ADT względem komparatorów – OS	11
Tabela 2.	Wyniki NMA dla porównania DAR + DOC + ADT względem komparatorów – PFS	12
Tabela 3.	Podsumowanie źródeł danych kosztowych wykorzystanych w analizie	19
Tabela 4.	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	23
Tabela 5.	OS- ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla DOC+ADT	26
Tabela 6.	Porównanie ekstrapolacji OS dla DOC z opublikowanymi danymi z badań	28
Tabela 7.	Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla OS dla DOC+ADT – podsumowanie założeń.....	28
Tabela 8.	OS- ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla DAR+DOC+ADT	28
Tabela 9.	Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla OS dla DAR+DOC+ADT – podsumowanie założeń.....	30
Tabela 10.	Wyniki porównania pośredniego DAR+DOC+ADT względem pozostałych komparatorów w zakresie OS	30
Tabela 11.	Wyniki porównania pośredniego względem DOC+ADT w zakresie OS	30
Tabela 12.	PFS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla DOC+ADT	33
Tabela 13.	Porównanie ekstrapolacji PFS dla DOC z opublikowanymi danymi z badań klinicznych	35
Tabela 14.	Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla PFS dla DOC+ADT – podsumowanie założeń.....	35
Tabela 15.	PFS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla DAR+DOC+ADT.....	36
Tabela 16.	Krzywa KM dla PFS oraz dopasowane krzywe dla DAR+DOC+ADT.....	36
Tabela 17.	Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla PFS dla DAR+DOC+ADT – podsumowanie założeń.....	37
Tabela 18.	Wyniki porównania pośredniego DAR+DOC+ADT względem pozostałych komparatorów w zakresie PFS	37
Tabela 19.	Wyniki porównania pośredniego względem DOC+ADT w zakresie PFS.....	38
Tabela 20.	ToT – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla DOC+ADT	39
Tabela 21.	Porównanie ekstrapolacji ToT dla DAR z danymi z badania ARASENS oraz ekstrapolacją krzywej ttCROD.....	40
Tabela 22.	Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla ToT dla DAR – podsumowanie założeń.....	41
Tabela 23.	Wyniki porównania pośredniego pozostałych opcji terapeutycznych względem DAR+DOC+ADT w zakresie ToT	41
Tabela 24.	Typy krzywych parametrycznych przyjęte w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.....	42
Tabela 25.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji mężczyzn – dane przyjęte w analizie	43
Tabela 26.	Wartości użyteczności – NICE TA712.....	46
Tabela 27.	Wartości użyteczności – NICE TA741	47
Tabela 28.	Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego analizy	48
Tabela 29.	Użyteczności stanów zdrowia - analiza wrażliwości	48
Tabela 30.	Użyteczności stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie.....	49
Tabela 31.	Normy populacyjne wskaźnika EQ-5D-5L dla mężczyzn.....	49
Tabela 32.	Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.....	50
Tabela 33.	Odsetki pacjentów, u których dochodzi do progresji z uwzględnieniem czasu, po którym następuje progresja.....	51
	53
	53

[REDACTED]	[REDACTED]	53
[REDACTED]	[REDACTED]	54
[REDACTED]	[REDACTED]	54
Tabela 39.	Czas do progresji choroby oraz czas trwania leczenia - kolejne linie leczenia	55
Tabela 40.	Częstość występowania AE w populacji pacjentów z mHSPC	56
Tabela 41.	Częstość występowania AE w populacji pacjentów z mCRPC	56
Tabela 42.	Dawkowanie substancji uwzględnionych w analizie – leczenie w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii	57
Tabela 43.	Dawkowanie substancji uwzględnionych w analizie – ADT	57
Tabela 44.	Maksymalny czas trwania leczenia uwzględniony w analizie	58
[REDACTED]	[REDACTED]	59
Tabela 46.	Jednostkowe koszty ABI, DOC	59
Tabela 47.	Koszt prednizonu stosowanego w premedykacji ABI	60
Tabela 48.	Ceny ENZ	60
Tabela 49.	Koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład ADT (goserelina, leuprorelina, tryptotrelina)	61
Tabela 50.	Koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład ADT (degarelik)	61
Tabela 51.	Udział terapii z grupy ADT	61
Tabela 52.	Koszty podania uwzględnione w analizie	62
Tabela 53.	Koszty monitorowania	63
Tabela 54.	Koszt monitorowania - ADT	63
Tabela 55.	Koszt leczenia bólu kości	64
Tabela 56.	Koszt leczenia neutropenii, gorączki neutropenicznej	64
Tabela 57.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na podstawie hospitalizacji w danych grupach JGP	65
Tabela 58.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie	65
Tabela 59.	Ceny ENZ, Ra-223, OLA, KAB – kolejne linie leczenia	67
Tabela 60.	Koszt opieki terminalnej	68
Tabela 61.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	69
[REDACTED]	[REDACTED]	71
[REDACTED]	[REDACTED]	72
[REDACTED]	[REDACTED]	72
[REDACTED]	[REDACTED]	73
[REDACTED]	[REDACTED]	73
[REDACTED]	[REDACTED]	74
[REDACTED]	[REDACTED]	75
[REDACTED]	[REDACTED]	75
[REDACTED]	[REDACTED]	76
[REDACTED]	[REDACTED]	78
[REDACTED]	[REDACTED]	82
Tabela 73.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	85
[REDACTED]	[REDACTED]	87
[REDACTED]	[REDACTED]	88

[REDACTED]	[REDACTED]	89
[REDACTED]	[REDACTED]	90
[REDACTED]	[REDACTED]	92
[REDACTED]	[REDACTED]	93
[REDACTED]	[REDACTED]	94
[REDACTED]	[REDACTED]	95
Tabela 82.	Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy Nwogu 2023.....	100
Tabela 83.	Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy CADTH 2023	100
Tabela 84.	Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy PBAC 2023	100
Tabela 85.	Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy Yoo 2023	101
Tabela 86.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku	117
Tabela 87.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	120
Tabela 88.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed.....	120
Tabela 89.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane.....	121
Tabela 90.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, PBAC, CADTH, SMC).....	121
[REDACTED]	[REDACTED]	125
[REDACTED]	[REDACTED]	125
[REDACTED]	[REDACTED]	126
[REDACTED]	[REDACTED]	126
[REDACTED]	[REDACTED]	127
[REDACTED]	[REDACTED]	127
[REDACTED]	[REDACTED]	128
[REDACTED]	[REDACTED]	128
Tabela 99.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	130

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Krzywa KM dla OS	25
[REDACTED]	[REDACTED]	26
Wykres 3.	Krzywa KM dla OS oraz dopasowane krzywe dla DOC+ADT	27
Wykres 4.	Krzywa KM dla OS oraz dopasowane krzywe dla DAR+DOC+ADT	29
Wykres 5.	Ekstrapolacja OS – analiza podstawowa.....	31
Wykres 6.	Ocena spełnienia założenia proporcjonalności hazardów dla PFS - badanie ARASENS	33
Wykres 7.	Krzywa KM dla PFS oraz dopasowane krzywe dla DOC+ADT	34
Wykres 8.	Ekstrapolacja PFS – analiza podstawowa.....	38
Wykres 9.	Krzywa ToT oraz dopasowane krzywe dla DAR+DOC+ADT	40
Wykres 10.	Ekstrapolacja ToT – analiza podstawowa	42

[REDACTED]	[REDACTED]	77
[REDACTED]	[REDACTED]	77
[REDACTED]	[REDACTED]	78
[REDACTED]	[REDACTED]	78
[REDACTED]	[REDACTED]	79
[REDACTED]	[REDACTED]	79
[REDACTED]	[REDACTED]	80
[REDACTED]	[REDACTED]	80
[REDACTED]	[REDACTED]	81
[REDACTED]	[REDACTED]	81
[REDACTED]	[REDACTED]	82
[REDACTED]	[REDACTED]	82
[REDACTED]	[REDACTED]	83
[REDACTED]	[REDACTED]	83
[REDACTED]	[REDACTED]	84
[REDACTED]	[REDACTED]	84

Wykres 27. Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – przegląd systematyczny przeprowadzony w AE Xtandi..... 124

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu.....	15
Rysunek 2. Uproszczona struktura modelu.....	16
Rysunek 3. Schemat selekcji analiz ekonomicznych.....	122

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 86.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	Rozdz. 2.9, 4
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
	Nie dotyczy
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 3.4, A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 5
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 2.5, 4
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	.Rozdz. A.1.1, A.1.2

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

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

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

- MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed [77],
- Cochrane [78],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [79],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [30],
- AOTMiT [80],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [81]
- CADTH (*Canada's Drug and Health Technology Agency*) [72],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [82].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 87). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed i Cochrane (Tabela 88, Tabela 89).

Tabela 87.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – darolutamid; • Populacja – pacjenci z mHSPC; • Pomiar wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inny typ publikacji (nie analiza ekonomiczna); • Interwencja inna niż darolutamid; • Brak pomiaru efektów zdrowotnych.

Tabela 88.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	PubMed
#1	Nubeqa OR darolutamide	284
#2	cost-effectiveness OR cost-utility OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 740 798
#3	#1 AND #2	22

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	PubMed
Data przeszukania: 19 września 2023 r.		

Tabela 89.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Cochrane
#1	Nubeqa OR darolutamide	183
#2	cost-effectiveness OR cost-utility OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	102 759
#3	#1 AND #2	10
Data przeszukania: 19 września 2023 r.		

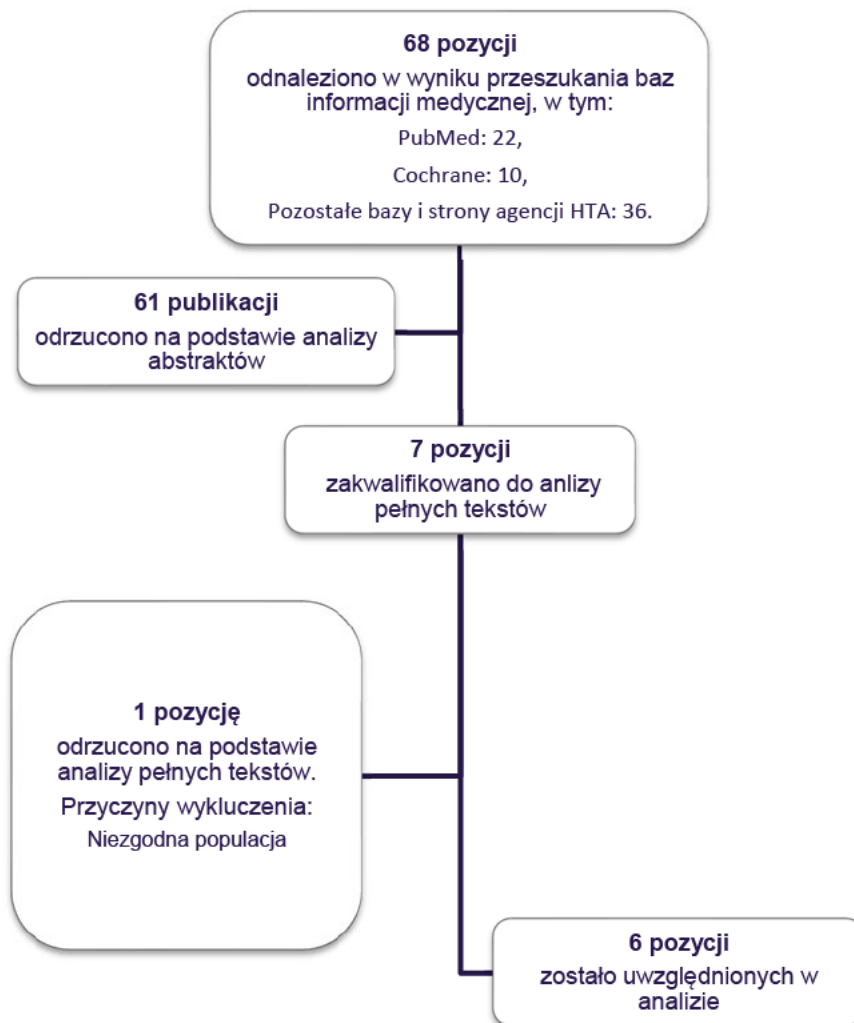
Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach informacji medycznej wraz z liczbą odnalezionych pozycji i liczbą włączonych pozycji do analizy pełnych tekstów przedstawiono poniżej (Tabela 90).

Tabela 90.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, PBAC, CADTH, SMC)

Baza danych	Słowo klucz	Filtr	Liczba rekordów	
			Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Nubeqa	-	2	0
	darolutamid		2	0
	Łącznie niepowtarzające się		1	0
NICE	Nubeqa	-	2	0
	darolutamide		5	1
	Łącznie niepowtarzające się		5	1
ISPOR	Nubeqa	Economic evaluation	0	0
	darolutamide		12	1
	Łącznie niepowtarzające się		12	1
PBAC	Nubeqa		14	1
	Darolutamide		15	1
	Łącznie niepowtarzające		15	1
CADTH	darolutamide	Reimbursement Reviews	5	1
SMC	darolutamide	-	5	1
Łącznie (niepowtarzające się)			36	5
Data przeszukania: 19 września 2023 r.				

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 59 pozycji: 18 oraz 10 pozycji zostało odnalezionych odpowiednio w PubMed i Cochrane, zaś 31 pozycji w pozostałych bazach informacji medycznych oraz na stronach agencji HTA. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 1 analizę z bazy PubMed natomiast z bazy Cochrane nie zakwalifikowano żadnej publikacji. Z pozostałych baz do dalszej analizy zakwalifikowano 3 pozycje. Ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje. Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



Charakterystykę odnalezionych analiz ekonomicznych zamieszczono w aneksie (rozdz. A.3).

A.1.2. Użyteczności

W ramach przeszukania BIP AOTMiT odnaleziono dwie analizy dla populacji pacjentów z mHSPC dla produktów leczniczych ENZ (Xtandi®) [31] oraz APA (Erleada®) [83]. W analizie dla APA raportowano inne stany zdrowia niż uwzględniono w niniejszej analizie, tj. stan zdrowia mHSPC oraz mCRPC (bez podziału na linie leczenia), dlatego odstąpiono od uwzględniania niniejszego przeglądu.

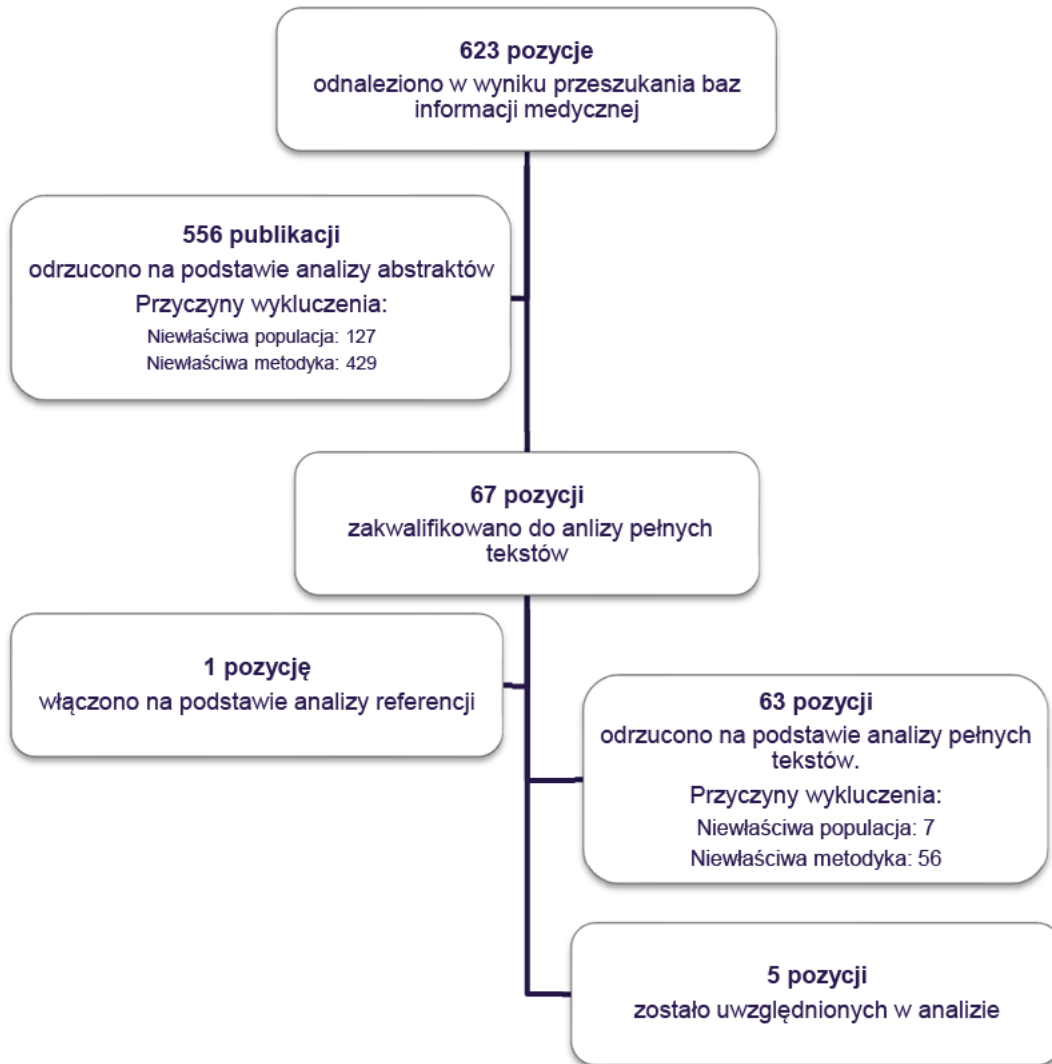
Przegląd systematyczny opublikowany w analizie dla ENZ został przeprowadzony 1 lipca 2021 roku w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed), jest zatem aktualny na dzień złożenia wniosku tj. nie przekracza 5 lat od momentu publikacji. Przegląd nie budzi wątpliwości metodologicznych co do systematyczności wyszukiwania i zawiera użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu: mHSPC oraz mCRPC PD1, PD2, PD3. W ramach przeglądu poszukiwano danych pierwotnych lub wtórnych, w których dokonano oceny jakości życia chorych z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D. W konsekwencji zdecydowano o uwzględnieniu tego przeglądu w niniejszej analizie.

W wyniku przeprowadzonego w ramach AE Xtandi® przeglądu systematycznego 5 publikacji spełniło kryteria włączenia. Użyteczności i charakterystykę publikacji odnalezionych w ramach zidentyfikowanego przeglądu przedstawiono w rozdziale 3.4.1.3.

Schemat selekcji publikacji przeprowadzonej w ramach analizy AE Xtandi przedstawiono na poniższym rysunku.

Wykres 27.

Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – przegląd systematyczny przeprowadzony w AE Xtandi



A.2. Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 99.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Nwogu 2023 [71]	mHSPC	DAR+DOC+ADT vs DOC+ADT	PSM, CUA	dożywotni	USA, perspektywa systemu ochrony zdrowia	Δ QALY=0,86 Δ LY=0,89 Δ koszty=\$567 452 ICER=657 200/QALY	3%
SMC 2023 [75]	mHSPC	DAR+DOC+ADT vs DOC+ADT ENZ+ADT ABI+ADT ADT	PSM, CUA	dożywotni (34-letni)	Szkocja, bd	ICER DAR+DOC+ADT vs: ADT = 10 554€/QALY DOC+ADT = 15 151€/QALY	bd
NICE 2023 [76]	mHSPC	DAR+DOC+ADT vs ADT DOC+ADT ENZ+ADT	PSM, CUA	dożywotni (34-letni), cykl 28 dniowy	Wielka Brytania, perspektywa płatnika	ICER DAR+DOC+ADT vs: ADT: 9 216 £/QALY DOC+ADT: 14 950 £/QALY ENZ+ADT: DAR dominuje	3,5%
PBAC 2023 [73]	mHSPC	DAR+ADT+DOC vs DOC+ADT	PSM, CUA	15-letni, cykl miesięczny	Australia, bd	QALY: DAR+DOC+ADT = 4,420 DOC+ADT = 3,293 Δ QALY=1,128 LYs: DAR+DOC+ADT = 5,692 DOC+ADT = 4,581 Δ LY=1,111	5%
Yoo 2023 [74]	mHSPC	DAR+ADT+DOC vs DOC+ADT ABI+ADT APA+ADT ENZ+ADT ADT ENZ+DOC+ADT	PSM, CUA	10-letni, cykl 28 dniowy	USA, perspektywa płatnika	QALY: DAR+DOC+ADT = 4,29 DOC+ADT = 3,79 ABI+ADT = 3,83 APA+ADT = 4,16 ENZ+ADT = 4,57 ADT = 3,25 ENZ+DOC+ADT = 3,99	3%

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
CADTH 2023 [72]	mHSPC	DAR+DOC+ADT vs DOC+ADT ABI+ADT APA+ADT ENZ+ADT ADT	PSM, CUA	dożywotni (25-letni)	Kanada, perspektywa płatnika	<p>LYs: DAR+DOC+ADT = 7,07 DOC+ADT = 5,80 ABI+ADT = 6,00 APA+ADT = 6,01 ENZ+ADT = 5,95 ADT = 4,20</p> <p>QALY: DAR+DOC+ADT = 5,78 DOC+ADT = 4,40 ABI+ADT = 4,73 APA+ADT = 4,76 ENZ+ADT = 4,85 ADT = 3,15</p> <p>koszty: DAR+DOC+ADT = 219 925 CAD DOC+ADT = 93 593 CAD ABI+ADT = 100 954 CAD APA+ADT = 174 980 CAD ENZ+ADT = 193 997 CAD ADT = 76 950 CAD</p> <p>ICER DAR+DOC+ADT vs: DOC+ADT = 91 542 CAD /QALY ABI+ADT = 113 782 CAD /QALY APA+ADT = 44 127 CAD /QALY ENZ+ADT = 27 934 CAD /QALY ADT = 54 493 CAD /QALY</p>	1,5%

bd – brak danych