

**Abirateron (Zytiga®)
w leczeniu opornego na kastrację
raka gruczołu krokowego
z przerzutami**

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia



Warszawa
wrzesień 2015

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24
02-135 Warszawa
tel.: (+48 22) 237 60 00

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Cezary Kiwała, ckiwala@its.jnj.com
Health & External Affairs Manager
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24, 02-135 Warszawa
tel.: (+48 22) 237 60 00

Cytowanie: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych abirateronu (Zytiga®, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.; ABI) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona.

Strategia analityczna

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Wyniki przedstawiono w postaci całkowitych wydatków związanych z obecnym stosowaniem prednizonu (scenariusz istniejący) oraz spodziewanych wydatków związanych z wprowadzeniem finansowania abirateronu (scenariusz nowy; chorzy leczeni abirateronem w skojarzeniu z prednizonem).

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia i podania substancji czynnych, jak również kosztów związanych z kwalifikacją do leczenia, diagnostyką oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Struktura i parametry analizy

W oszacowaniu docelowej populacji chorych wykorzystano opinie ekspertów przedstawione w analizach AOTMiT dla enzalutamidu i abirateronu oraz określono wzrost zachorowalności na nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w kolejnych latach rejestrowany w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie na poziomie 7,4%. Zgodnie z wynikami badania COU-AA-302 (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę) przyjęto, że 39% pacjentów spełni dodatkowe kryteria, tj. stopień sprawności 0 wg ECOG oraz wynik < 8 punktów wg skali Gleasona. Przyjęto konserwatywne założenie, zgodnie z którym wszyscy potencjalni pacjenci rozpoczną terapię abirateronem w skojarzeniu z prednizonem po wprowadzeniu finansowania abirateronu.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla abirateronu finansowanego obecnie w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” w populacji dorosłych mężczyzn z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel (grupa limitowa: 1121.0, Octan abirateronu) oraz utworzenie nowego programu lekowego.

Urzędową cenę zbytu abirateronu (Zytiga, tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) we wnioskowanym wskazaniu przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy na poziomie 14 644,80 PLN (cena zbytu netto: 13 560,00 PLN). Cena hurtowa brutto wynosi 15 377,04 PLN/opak.

Koszty podania leków i diagnostyki podczas leczenia za pomocą abirateronu w skojarzeniu z prednizonem przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. Koszty diagnostyki (w tym podania) podczas leczenia prednizonem oraz koszty kwalifikacji i leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej.

Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), DDD wg WHO oraz badaniem COU-AA-302. Długość terapii wyznaczono w oparciu o kryteria wyłączenia z programu leczenia abirateronem oraz wyniki badania COU-AA-302.

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. Pozostałe parametry, takie jak długość terapii oraz koszty oszacowane w oparciu o opinie ekspertów (tj. koszty diagnostyki [w tym podania] podczas leczenia prednizonem oraz koszty kwalifikacji i leczenia zdarzeń niepożądanych) testowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Wyniki

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy z perspektywy NFZ z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka.

W analizie podstawowej liczebność docelowej populacji chorych oszacowano na [REDACTED] chorych odpowiednio w I i II roku analizy.

- Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu istniejącym oszacowano na 1,6 mln PLN i 1,7 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.
- Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu nowym oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.
 - Koszt zakupu abirateronu (substancji czynnej) wyniesie [REDACTED] PLN odpowiednio w I i II roku finansowania [REDACTED]
- Prognozowane dodatkowe wydatki związane z wprowadzeniem finansowania abirateronu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Wnioski

Finansowanie abirateronu w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej), m.in. zwiększającej długość życia, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „*Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych*”.

Prezentowane wyniki analizy przedstawiają konsekwencje finansowe leczenia ściśle określonej populacji chorych, u których terapia może być uznana za priorytet w ramach ograniczonych środków budżetowych NFZ.

Wprowadzenie finansowania abirateronu w analizowanej populacji chorych będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej opcji terapeutycznej.

Słowa kluczowe

abirateron, prednizon, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami, analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Streszczenie | 5 |
| Słowa kluczowe | 8 |
| Spis treści | 9 |
| Skróty i akronimy | 11 |
| 1 Cel analizy | 12 |
| 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny | 14 |
| 3 Analiza wpływu na budżet | 16 |
| 3.1 Źródła danych..... | 16 |
| 3.2 Populacja..... | 16 |
| 3.2.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana..... | 17 |
| 3.2.2 Populacja docelowa, wskazana we wniosku | 19 |
| 3.2.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 22 |
| 3.2.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji | 22 |
| 3.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji | 23 |
| 3.3 Perspektywa | 24 |
| 3.4 Horyzont czasowy analizy | 24 |
| 3.5 Scenariusze..... | 25 |
| 3.5.1 Scenariusz istniejący..... | 25 |
| 3.5.2 Scenariusz nowy..... | 26 |
| 3.6 Parametry | 27 |
| 3.6.1 Długość terapii..... | 28 |
| 3.6.2 Dawkowanie leków | 29 |
| 3.6.3 Dane kosztowe | 30 |
| 3.6.3.1 Koszty substancji czynnych | 31 |
| 3.6.3.2 Koszty kwalifikacji do leczenia..... | 34 |
| 3.6.3.3 Koszty podania substancji czynnych..... | 34 |
| 3.6.3.4 Koszty diagnostyki..... | 35 |

| | | |
|----------------------------|--|-----------|
| 3.6.3.5 | Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | 36 |
| 3.6.4 | Dyskontowanie | 37 |
| 3.6.5 | Współczynnik <i>compliance</i> | 37 |
| 3.6.6 | Analiza wrażliwości | 37 |
| 3.6.7 | Podsumowanie założeń i parametrów | 39 |
| 3.7 | Oszacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ | 43 |
| 3.8 | Wyniki – perspektywa NFZ..... | 44 |
| 3.8.1 | Analiza podstawowa (wariant z RSS) | 44 |
| 3.8.1.1 | Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego | 46 |
| 3.8.1.2 | Analiza wrażliwości..... | 48 |
| 3.8.2 | Analiza uzupełniająca (wariant bez RSS) | 49 |
| 3.8.2.1 | Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego | 51 |
| 3.8.2.2 | Analiza wrażliwości..... | 54 |
| 3.9 | Wyniki – perspektywa wspólna NFZ i pacjenta | 55 |
| 3.9.1 | Analiza podstawowa (wariant z RSS) | 55 |
| 3.9.1.1 | Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego | 57 |
| 3.9.1.2 | Analiza wrażliwości..... | 60 |
| 3.9.2 | Analiza uzupełniająca (wariant bez RSS) | 61 |
| 3.9.2.1 | Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego | 63 |
| 3.9.2.2 | Analiza wrażliwości..... | 65 |
| 4 | Analiza racjonalizacyjna | 67 |
| 5 | Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych | 68 |
| 6 | Aspekty etyczne i społeczne | 69 |
| 7 | Dyskusja i ograniczenia..... | 71 |
| 8 | Podsumowanie i wnioski..... | 76 |
| 9 | Aneks..... | 78 |
| 9.1 | Aspekty etyczne..... | 78 |
| 9.2 | Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ..... | 80 |
| Spis tabel..... | | 82 |
| Spis rycin | | 84 |
| Piśmiennictwo | | 85 |

Skróty i akronimy

| | |
|------|--|
| ABI | abirateron |
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce |
| BC | analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| EAU | <i>European Association of Urology</i> |
| ECOG | <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> |
| HTA | Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) |
| MZ | Minister Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| PICO | populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>) |
| PL | program lekowy |
| PRE | prednizon |
| PSA | swoisty antygen sterczowy (ang. <i>prostate specific antigen</i>) |
| SA | analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>) |

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych abirateronu (Zytiga®, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.; ABI) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizololem w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.

Proponowane we wniosku wskazanie refundacyjne dla preparatu Zytiga® zawęży populację do dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie oraz:

- stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG),
- wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona.

Zgodnie z wytycznymi *European Association of Urology* z 2015 r.¹ stopień sprawności < 1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynik w skali Gleasona < 8 stanowią czynniki prognostyczne wskazujące na dobre przeżycie chorych, co uzasadnia wybór tej populacji jako grupy chorych, która może odnieść najwięcej korzyści ze stosowania abirateronu w analizowanym wskazaniu.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO.

| Kryterium | Charakterystyka |
|-----------------------|--|
| populacja (P) | dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona |
| interwencja (I) | abirateron (Zytiga®, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem |
| komparator (C) | prednizon |
| perspektywa | podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólna NFZ i pacjenta |
| horyzont czasowy | 2 lata |
| scenariusz istniejący | brak finansowania ze środków publicznych abirateronu w docelowej populacji chorych, tj. leczenie prednizonem |
| scenariusz nowy | finansowanie abirateronu w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych, tj. leczenie abirateronem w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem |
| wyniki (O) | dotatkowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją abirateronu wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych aspekty etyczne i społeczne |

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Preparat Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl.) aktualnie refundowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” w populacji dorosłych mężczyzn z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel (grupa limitowa: 1121.0, Octan abirateronu). Lek wydawany jest bezpłatnie, a koszt 1 opakowania dla płatnika wynosi 15 377,04 PLN/opak. - patrz tabela poniżej.²

Tab. 2. Ceny preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD).

| Cena zbytu netto, PLN | Urzędowa cena zbytu, PLN* | Cena hurtowa brutto, PLN** | Wysokość limitu finansowania, PLN | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN |
|-----------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------------|--------------------|---|
| 13 560,00 | 14 644,80 | 15 377,04 | 15 377,04 | bezpłatne | 0,00 |

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Zytiga® ze środków publicznych w ramach programu lekowego w nowym wskazaniu refundacyjnym: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”³

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości abirateronu nad technologiami alternatywnymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (prednizon; patrz Analiza kliniczna⁴), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

Urzędową cenę zbytu abirateronu (Zytiga, tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) we wnioskowanym wskazaniu przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy na poziomie 14 644,80 PLN (cena zbytu netto: 13 560,00 PLN). Cena hurtowa brutto wynosi 15 377,04 PLN/opak.²

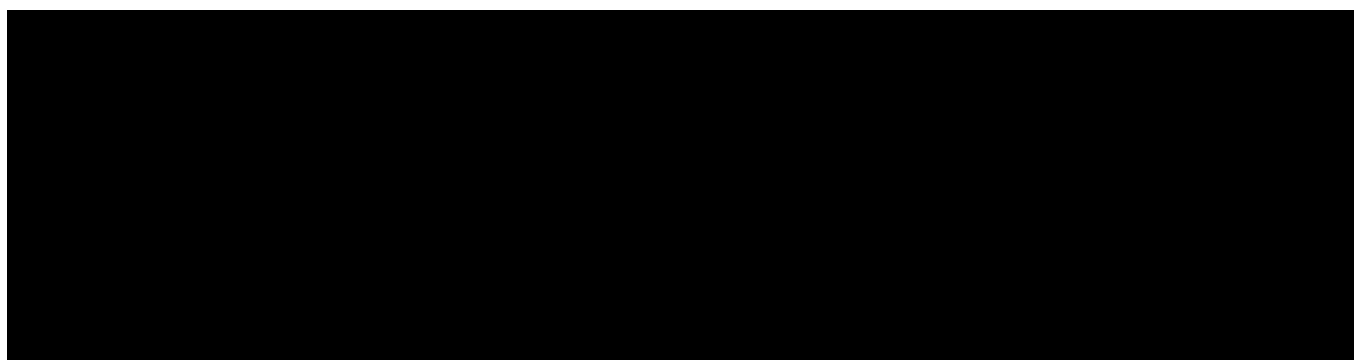
Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.³



Poniżej przedstawiono koszty związane z zakupem opakowania preparatu Zytiga® w analizie bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka oraz z ich uwzględnieniem.

Tab. 3. Wysokość refundacji preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) – wariant bez RSS.

| Parametr | Wartość | Komentarz |
|--------------------------------|-----------|---|
| cena zbytu netto, PLN/opak. | 13 560,00 | dane Wnioskodawcy |
| urzędowa cena zbytu, PLN/opak. | 14 644,80 | z VAT 8% |
| cena hurtowa brutto, PLN/opak. | 15 377,04 | z marżą hurtową 5% |
| limit finansowania, PLN | 15 377,04 | koszt związany z zakupem opakowania dla NFZ |



3 Analiza wpływu na budżet

3.1 Źródła danych

W oszacowaniu docelowej populacji chorych wykorzystano opinie ekspertów przedstawione w analizach AOTMiT dla enzalutamidu^{5,6} i abirateronu⁷, dane dotyczące zachorowalności na nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10: C61) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie⁸ oraz wyniki badania COU-AA-302 (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę).

Parametry dotyczące zużycia zasobów w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami określono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród dwóch polskich ekspertów klinicznych, z doświadczeniem w leczeniu raka gruczołu krokowego:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów, w tym oszacowanie zużycia zasobów, daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej.

3.2 Populacja

Zgodnie z § 6 ust. 1 pkt 1 i 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu,⁹ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczby populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.2.1);
- docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.2.2);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 3.2.3);

- w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji (patrz rozdz. 3.2.4).

3.2.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populację obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) stanowią:

- dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;
- dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.¹⁰

W oszacowaniu populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wykorzystano śmiertelność rejestrowaną w Krajowym Rejestrze Nowotworów⁸ w latach 1999-2012 - przyjęto konserwatywne założenie, zgodnie z którym wszyscy chorzy, którzy zmarli stanowili populację dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie lub u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

Prognozowaną liczbę zgonów w kolejnych latach oszacowano przy użyciu programu GRETL wersja 1.10.1¹¹, przyjmując następującą specyfikację modelu:

$$\text{liczba_zgonow} = \beta_0 + \beta_1 * \text{ROK}$$

liczba_zgonow – liczba zgonów rejestrowana w Krajowym Rejestrze Nowotworów⁸,

ROK – rok analizy.

Uzyskane parametry modelu po uwzględnieniu danych na temat śmiertelności z powodu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w latach 1999-2012⁸ przedstawiono poniżej.

Tab. 5. Oszacowania liczby zgonów z powodu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o obserwacje za okres 1999-2012.

| Zmienna | Współczynnik | Błąd stand. | t-Studenta | Wartość p | |
|---------|--------------|-------------|------------|-----------|-----|
| const | 3004,54 | 54,0461 | 55,59 | 7,57e-016 | *** |
| index | 87,4044 | 6,34740 | 13,77 | 1,03e-08 | *** |

| | | | |
|------------------------|-----------|------------------------|----------|
| Średn.aryt.zm.zależnej | 3660,071 | Odch.stand.zm.zależnej | 377,0312 |
| Suma kwadratów reszt | 109990,2 | Błąd standardowy reszt | 95,73846 |
| Wsp. determ. R-kwadrat | 0,940481 | Skorygowany R-kwadrat | 0,935521 |
| F(1, 12) | 189,6161 | Wartość p dla testu F | 1,03e-08 |
| Logarytm wiarygodności | -82,64877 | Kryt. inform. Akaike'a | 169,2975 |
| Kryt. bayes. Schwarz | 170,5756 | Kryt. Hannana-Quinna | 169,1792 |
| Autokorel.reszt - rho1 | 0,044849 | Stat. Durbina-Watsona | 1,605580 |

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej i zakontraktowania programu, jako realistyczny termin wprowadzenia programu przyjęto początek 2016 roku. Rozważany horyzont obejmuje zatem okres od początku stycznia 2016 r. do końca grudnia 2017 roku.

W oparciu o powyższe parametry modelu prognozowaną liczbę zgonów z powodu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 4 578 i 4 665 zgonów - patrz poniżej.

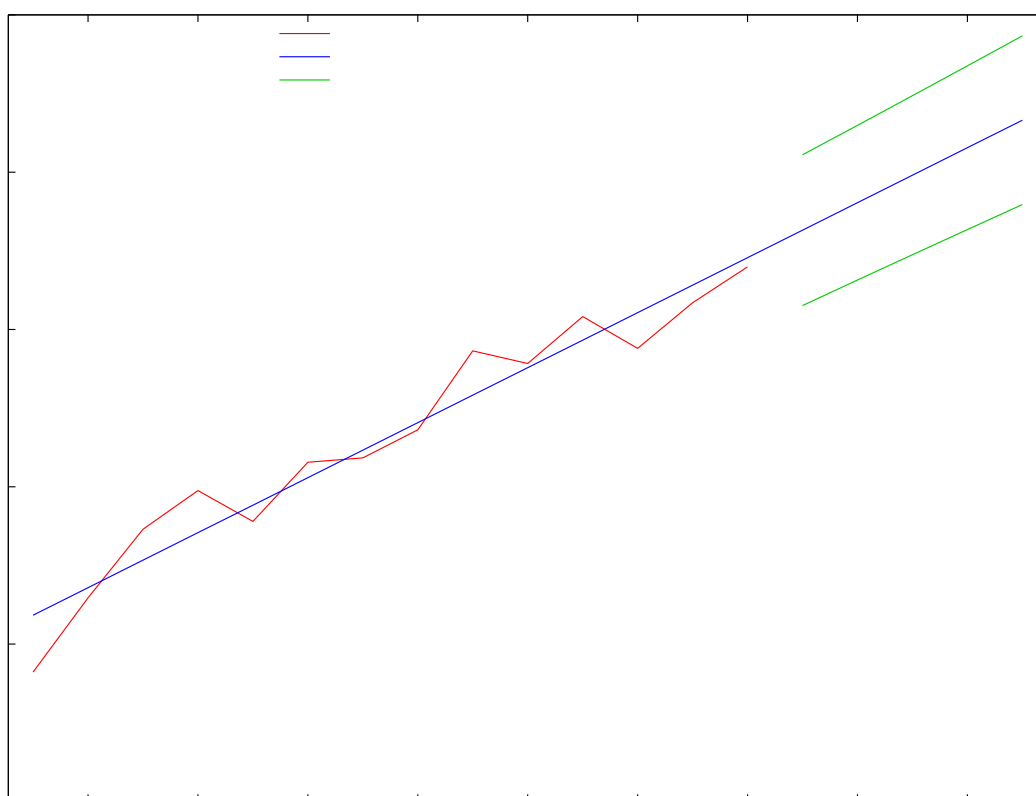
Tab. 6. Oszacowania liczby zgonów z powodu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o obserwacje za okres 1999-2012.

| Obserwacje | Liczba zgonów | Prognoza | Błąd <i>ex ante</i> | 95% przedział ufności* |
|------------|---------------|----------|---------------------|------------------------|
| 1999 | 2911 | 3092 | | |
| 2000 | 3147 | 3179 | | |
| 2001 | 3365 | 3267 | | |
| 2002 | 3488 | 3354 | | |
| 2003 | 3390 | 3442 | | |
| 2004 | 3578 | 3529 | | |
| 2005 | 3592 | 3616 | | |
| 2006 | 3681 | 3704 | | |
| 2007 | 3932 | 3791 | | |
| 2008 | 3892 | 3879 | | |
| 2009 | 4041 | 3966 | | |
| 2010 | 3940 | 4053 | | |
| 2011 | 4085 | 4141 | | |
| 2012 | 4199 | 4228 | | |
| 2013 | | 4316 | 109,940 | (4076; 4555) |

| Obserwacje | Liczba zgonów | Prognoza | Błąd <i>ex ante</i> | 95% przedział ufności* |
|------------|---------------|----------|---------------------|------------------------|
| 2014 | | 4403 | 112,834 | (4157; 4649) |
| 2015 | | 4490 | 116,003 | (4238; 4743) |
| 2016 | | 4578 | 119,426 | (4318; 4838) |
| 2017 | | 4665 | 123,081 | (4397; 4933) |

* dla 95% przedziału ufności, $t(12, 0,025) = 2,179$.

Ryc. 1. Liczba zgonów z powodu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w latach 1999-2012 w Polsce oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2013-2017.



Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi 4 578 i 4 665 pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy.

3.2.2 Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona.

Zgodnie z Analizą weryfikacyjną AOTMiT dla enzalutamidu z 31 lipca 2015 roku⁵ przyjęta przez Wnioskodawcę roczna liczba 1 500 dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy, po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze wskazana klinicznie może być zaniżona. Z kolei maksymalna wskazana przez ekspertów i zaakceptowana przez analityków AOTMiT liczebność analizowanej populacji wynosi 2400 pacjentów.⁶

W związku z powyższym, w analizie podstawowej przyjęto wartość 2400 pacjentów. W celu określenia niepewności związanej z oszacowaniem wyjściowej liczby pacjentów bez dodatkowych ograniczeń (tj. stopnia sprawności 0 wg ECOG oraz wyniku < 8 punktów wg skali Gleasona) w scenariuszu minimalnym przyjęto najwyższą wartość podaną przez ekspertów w raporcie AOTMiT z 2013 r. dla abirateronu⁷ - 2000 pacjentów, natomiast w scenariuszu maksymalnym – 2800 pacjentów (założono takie samo odchylenie względem analizy podstawowej, jak w przypadku scenariusza minimalnego, tj. o 400 pacjentów).

Zgodnie z opinią analityków AOTMiT liczebność populacji docelowej może wzrastać w kolejnych latach na skutek obserwowanego wzrostu zachorowalności. Na podstawie danych KRN za lata 1999-2012 przyjęto średni roczny wzrost liczebności populacji na poziomie 7,4% - patrz tabela poniżej.

Tab. 7. Wzrost zachorowalności na nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w kolejnych latach – dane KRN za lata 1999-2012.

| Obserwacje | Liczba chorych | Wzrost |
|----------------|----------------|-------------|
| 1999 | 4 414 | - |
| 2000 | 5 049 | 14,4% |
| 2001 | 5 391 | 6,8% |
| 2002 | 5 236 | -2,9% |
| 2003 | 5 832 | 11,4% |
| 2004 | 6 257 | 7,3% |
| 2005 | 7 095 | 13,4% |
| 2006 | 7 154 | 0,8% |
| 2007 | 7 638 | 6,8% |
| 2008 | 8 269 | 8,3% |
| 2009 | 9 142 | 10,6% |
| 2010 | 9 273 | 1,4% |
| 2011 | 10 318 | 11,3% |
| 2012 | 10 948 | 6,1% |
| Średnia | | 7,4% |

W I roku analizy liczebność populacji bez dodatkowych ograniczeń (tj. stopnia sprawności 0 wg ECOG oraz wyniku < 8 punktów wg skali Gleasona) w analizie podstawowej, scenariuszu minimalnym i scenariuszu maksymalnym przyjęto na odpowiednio 2 400, 2 000 i 2 800 pacjentów. Po uwzględnieniu wzrostu na poziomie 7,4% liczebność populacji ogólnej w II roku wynosi odpowiednio 2 576, 2 147 i 3 006 pacjentów.

Tab. 8. Roczna liczebność populacji dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie w Polsce.

| Parametr | I rok | II rok |
|-----------------------|-------|--------|
| analiza podstawowa | 2 400 | 2 576 |
| scenariusz minimalny | 2 000 | 2 147 |
| scenariusz maksymalny | 2 800 | 3 006 |

Zgodnie z wynikami badania COU-AA-302 (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę) przyjęto, że 39% pacjentów spełni dodatkowe kryteria, tj. stopień sprawności 0 wg ECOG oraz wynik < 8 punktów wg skali Gleasona.

Tab. 9. Odsetek pacjentów z populacji docelowej w badaniu COU-AA-302.

| Parametr | ABI+PRE | PRE | Średnia |
|-----------------------|---------|-----|---------|
| populacja ogólna, N | ■ | ■ | ■ |
| populacja docelowa, N | ■ | ■ | ■ |
| populacja docelowa, % | ■ | ■ | ■ |

Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi 931 i 999 pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy (analiza podstawowa).

Tab. 10. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.

| Parametr | I rok | II rok |
|-----------------------|-------|--------|
| analiza podstawowa | ■ | ■ |
| scenariusz minimalny | ■ | ■ |
| scenariusz maksymalny | ■ | ■ |

W scenariuszu minimalnym roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi ■ chorych odpowiednio w I i II roku analizy, natomiast w scenariuszu maksymalnym - odpowiednio ■ chorych.

3.2.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Populację, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana stanowią dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

Abirateron w powyższym wskazaniu finansowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” od 1 stycznia 2014 r.,² jednak zgodnie z komunikatami DGL w okresie styczeń - luty 2014 r. nie sprzedano żadnego opakowania preparatu Zytiga,¹² natomiast w marcu 2014 r. sprzedano 1 opakowanie preparatu Zytiga.¹³

W oszacowaniu rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana uwzględniono dane za ostatnie 12 miesięcy, tj. od czerwca 2014 r. do maja 2015 r. Zgodnie z najnowszymi komunikatami DGL,^{14,15,16} od czerwca 2014 r. do maja 2015 r. (365 dni) wydano 3 093 opakowań abirateronu. Zgodnie z ChPL abirateronu zalecana dawka wynosi 1000 mg/d. Opakowanie abirateronu (120 tabl. x 250 mg) zawiera 30 000 mg, tj. 30 DDD leku. W związku z powyższym, w ciągu ostatniego roku sprzedano łącznie 92 793 DDD leku. Zgodnie z danymi Wnioskodawcy abirateron po chemioterapii stosowany jest przez średnio 7 miesięcy (212 dni). Oznacza to, że roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana w oparciu o liczbę zrefundowanych opakowań w okresie czerwiec 2014-maj 2015 wynosi 438 pacjentów.

Tab. 11. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

| Liczba opakowań, n | Liczba DDD, n | Liczba dni terapii | Liczba pacjentów |
|--------------------|---------------|--------------------|------------------|
| 3 093 | 92 793 | 212 | 438 |

Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wynosi 438 pacjentów.

3.2.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji stanowią dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona.

Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji jest zgodna z populacją docelową, wskazaną we wniosku - ██████ chorych odpowiednio w I i II roku analizy.

Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji wynosi ██████ chorych odpowiednio w I i II roku analizy zgodnie z założeniami scenariusza minimalnego oraz odpowiednio ██████ chorych zgodnie z założeniami scenariusza maksymalnego.

3.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań rocznych liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 12. Populacja – podsumowanie oszacowań.

| Populacja | I i II rok analizy | Rozdział |
|--|--------------------|----------|
| populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana | | |
| <ul style="list-style-type: none"> dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel | 4 578 i 4 665 | 3.2.1 |
| populacja docelowa, wskazana we wniosku | | |
| <ul style="list-style-type: none"> dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie ze stopniem sprawności 0 wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona | ██████ | 3.2.2 |
| populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | | |
| <ul style="list-style-type: none"> dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel | 438 | 3.2.3 |
| populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji | | |
| <ul style="list-style-type: none"> dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie ze stopniem sprawności 0 wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona | ██████ | 3.2.4 |

3.3 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu,⁹ analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; wersja 2.1) „Analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta, w przypadku współpłacenia.”¹⁷

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (współpłacenie za prednizon, leki stosowane podczas kwalifikacji do leczenia, diagnostyki i w leczeniu zdarzeń niepożądanych).

3.4 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) „Zazwyczaj stosowany jest przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.”¹⁷

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją.⁹

Mając na uwadze konserwatywne założenie, zgodnie z którym wszyscy chorzy leczeni prednizonem zmienią terapię na abirateron w skojarzeniu z prednizonem oraz 2-letni okres obowiązywania decyzji refundacyjnej, w analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy analizy, zakładając, że będzie wystarczający do określenia zachowania rynku w przypadku wprowadzenia finansowania abirateronu w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej i zakontraktowania programu, jako realistyczny termin wprowadzenia programu przyjęto początek 2016 roku. Rozważany horyzont obejmuje zatem okres od początku stycznia 2016 r. do końca grudnia 2017 roku.

3.5 Scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki finansowe dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia oraz NFZ i pacjenta łącznie dla dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, będącego naturalnym punktem odniesienia do liczenia zmian obciążenia budżetu, zakładającego brak finansowania abirateronu w docelowej populacji chorych – chorzy leczeni prednizonem;
- scenariusza nowego, zakładającego finansowanie abirateronu w docelowej populacji chorych – chorzy leczeni abirateronem w skojarzeniu z prednizonem.

Zgodnie z opinią ekspertów oraz wytycznymi EAU 2015¹ supresja androgenowa prowadzona jest do końca życia bez względu na stosowane leczenie, w związku z czym uznano, że koszty kontynuacji hormonoterapii nie różnicują analizowanych scenariuszy, szczególnie w przyjętym 2-letnim horyzoncie analizy.*

3.5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

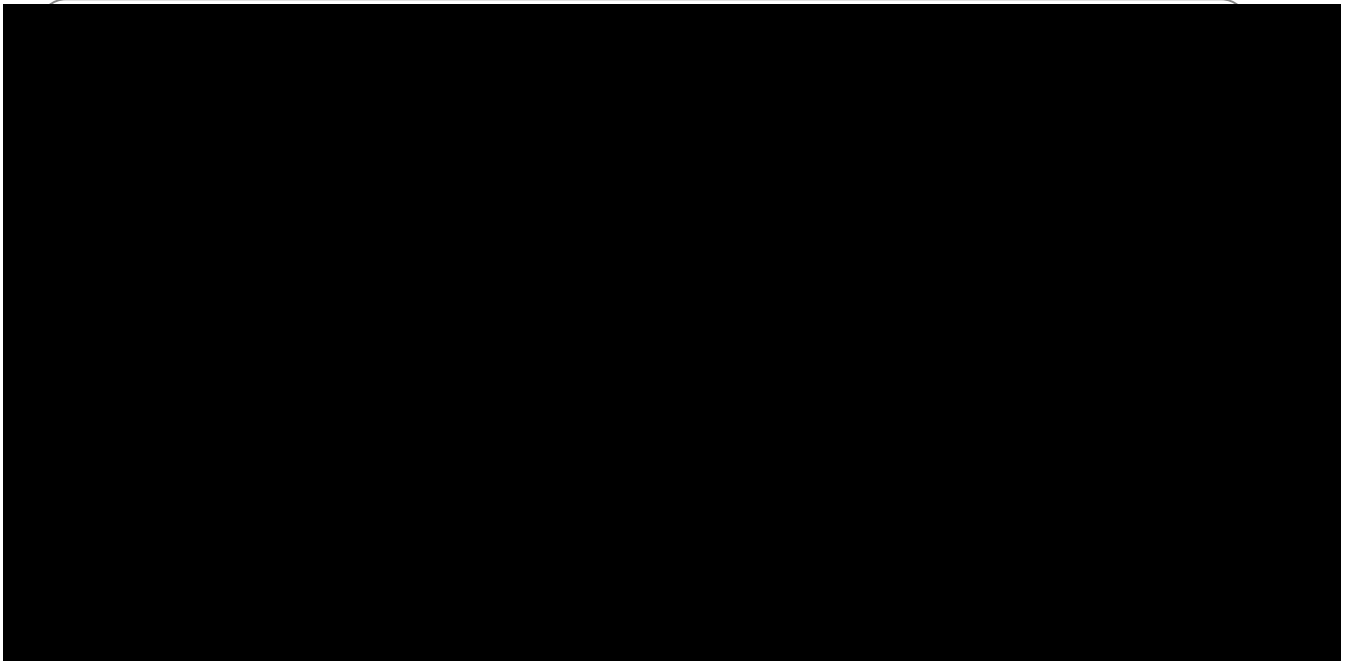
W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania abirateronu ze środków publicznych w docelowej populacji chorych. Chorzy w ramach scenariusza istniejącego leczeni są zatem prednizonem.

Tab. 13. Liczba chorych leczonych prednizonem w scenariuszu istniejącym.

| Parametr | I rok | II rok |
|-----------------------|-------|--------|
| analiza podstawowa | ■ | ■ |
| scenariusz minimalny | ■ | ■ |
| scenariusz maksymalny | ■ | ■ |

* Różnice mogą być obserwowane dopiero w dłuższym (dożywotnim) horyzoncie czasowym.

Ryc. 2. Liczba chorych leczonych prednizonem w scenariuszu istniejącym.



3.5.2 Scenariusz nowy

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

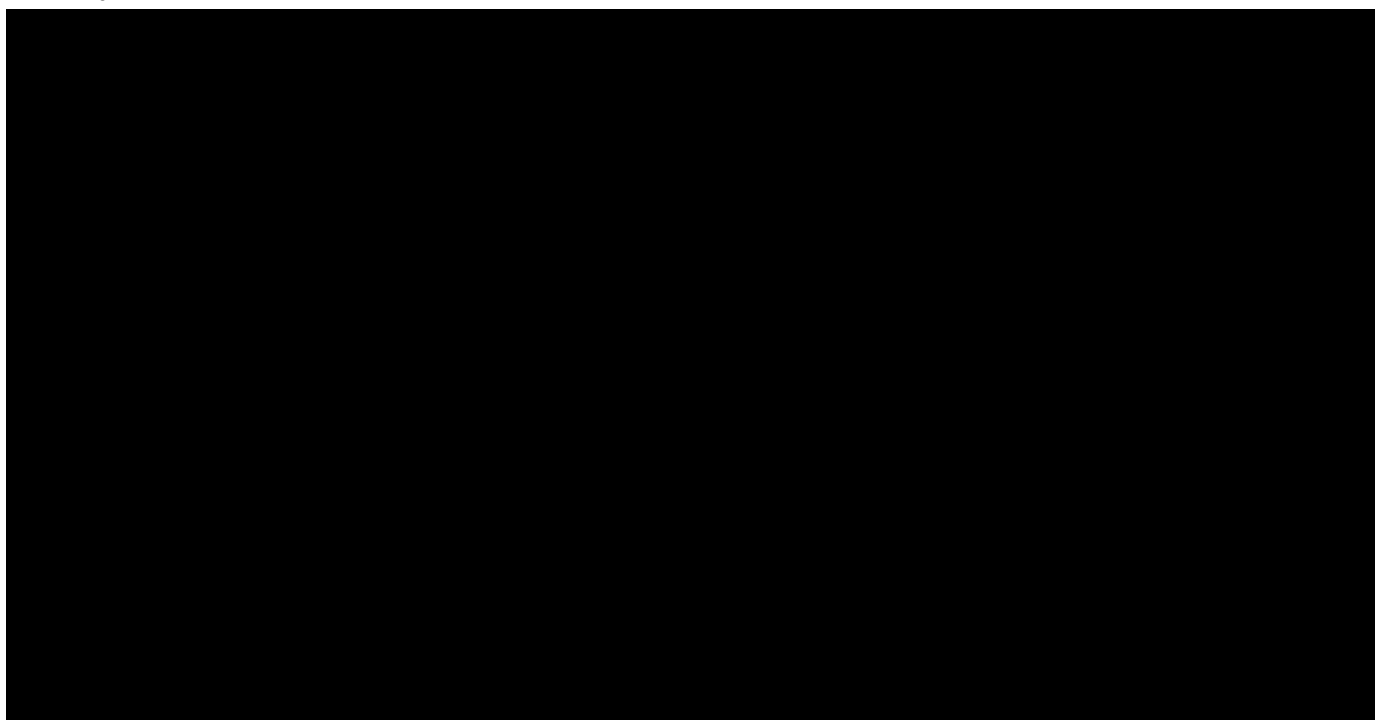
W scenariuszu nowym założono finansowanie abirateronu ze środków publicznych w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych. Chorzy w ramach scenariusza nowego leczeni są zatem abirateronem w skojarzeniu z prednizonem.

Przyjęto konserwatywne założenie, zgodnie z którym wszyscy chorzy leczeni prednizonem zmienią terapię na abirateron w skojarzeniu z prednizonem.

Tab. 14. Liczba chorych leczonych abirateronem w skojarzeniu z prednizonem w scenariuszu nowym.

| Parametr | I rok | II rok |
|-----------------------|-------|--------|
| analiza podstawowa | ■ | ■ |
| scenariusz minimalny | ■ | ■ |
| scenariusz maksymalny | ■ | ■ — |

Ryc. 3. Liczba chorych leczonych abirateronem w skojarzeniu z prednizonem w scenariuszu nowym.



3.6 Parametry

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia i podania substancji czynnych, jak również kosztów związanych z kwalifikacją do leczenia, diagnostyką i leczeniem zdarzeń niepożądanych.

W celu oszacowania zużycia leków, przyjęto schematy dawkowania zgodne z ChPL,^{10,18} badaniem COU-AA-302¹⁹ i DDD wg WHO,²⁰ natomiast długość terapii przyjęto w oparciu o kryteria wyłączenia z programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”² oraz wyniki badania COU-AA-302 (patrz Analiza kliniczna⁴).

Nie uwzględniono kosztów innych niż zidentyfikowane jako różnicujące, tj. kosztów supresji androgenowej kontynuowanej w opinii ekspertów i zgodnie z wytycznymi EAU 2015¹ do końca życia bez względu na stosowane leczenie, zakładając zużycie na identycznym poziomie w ramach obu scenariuszy.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym. W praktyce klinicznej dawki mogą być zmniejszane lub pomijane ze względu na toksyczność leczenia. Założenie przyjęcia przez chorych wszystkich rekomendowanych dawek abirateronu i prednizonu (brak uwzględnienia zmniejszania dawki) oraz przyjęcia przez chorych wszystkich zaplanowanych dawek (brak uwzględnienia pominięcia dawki) powoduje przeszacowanie kosztów stosowania leków, a tym samym stanowi konserwatywne założenie analizy.

Ze względu na brak wytycznych dotyczących ponownego zastosowania abirateronu po chemioterapii docetakselem oraz brak danych dotyczących sekwencyjności terapii, w analizie nie uwzględniono ewentualnego zmniejszenia zużycia abirateronu w drugim wskazaniu refundacyjnym, tj. w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel, tym samym nie analizowano II i kolejnych linii chemioterapii. Upraszczające założenie, które nie uwzględnia rezygnacji z abirateronu stosowanego po docetakselu jest podejściem bardzo konserwatywnym i bezpiecznym z perspektywy budżetu płatnika.

3.6.1 Długość terapii

Kryteria wyłączenia z programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” obejmują:

1. Wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
2. Progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:
 - 2.1 Wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:
 - 1) progresja kliniczna:
 - a) progresja bólu określona jako włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie (nie dotyczy przypadków, gdy włączenie nowego opioidowego leku przeciwbólowego nastąpiło z powodu działań niepożądanych wywołanych przez lek dotychczas stosowany) lub
 - b) wystąpienie zdarzeń kostnych (ang. *skeletal related events*, SRE) lub
 - c) utrzymujące się min. 2 tygodnie pogorszenie sprawności pacjenta do co najmniej stopnia 2 (wg. klasyfikacji WHO);
 - 2) progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowych, przy nominalnej wartości stężenia PSA > 2 ng/ml,
 - 3) progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym,
lub
 - 2.2 Progresja zgodnie z kryteriami RECIST;
3. Wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;
4. Rezygnacja świadczeniobiorcy.²

Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej⁴, u pacjentów leczonych abirateronem w skojarzeniu z prednizonem (populacja docelowa), jako pierwsza występowała progresja PSA (), następnie obserwowano obniżenie sprawności o ≥ 1 punkt wg ECOG (), progresję radiologiczną () i progresję bólu () – patrz tabela poniżej.

Tab. 15. Czas do progresji choroby u pacjentów leczonych abirateronem w skojarzeniu z prednizonem (populacja docelowa, badanie COU-AA-302, analiza końcowa).

| Czas do: | ABI+PRE, mediana*, miesiące |
|---|-----------------------------|
| zastosowania opiatów w bólu nowotworowym | () |
| obniżenia sprawności o ≥ 1 punkt wg ECOG | () |
| progresji PSA | () |
| progresji radiologicznej | () |

* wartości odczytane z wykresów (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę).

Zgodnie z zapisami programu lekowego dla potwierdzenia progresji dwa z powyższych kryteriów muszą wystąpić łącznie. W związku z tym, w analizie podstawowej przyjęto, że terapia abirateronem w skojarzeniu z prednizonem będzie trwała średnio ()

Przyjęto założenie, zgodnie z którym wszyscy chorzy rozpoczynają leczenie abirateronem od razu po wprowadzeniu finansowania leku, tj. zgodnie z przyjętym horyzontem analizy w styczniu 2016 r. i kontynuują terapię w 2017 r. (przez 4,62 miesiące w wariancie 1B analizy wrażliwości).

Dla prednizonu przyjęto taki sam czas trwania terapii, jak dla abirateronu w skojarzeniu z prednizonem.

3.6.2 Dawkowanie leków

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego¹⁰ oraz badaniem COU-AA-302¹⁹ dawka abirateronu wynosi 1000 mg/d (cztery tabletki 250 mg), co jest zgodne z DDD wg WHO.²⁰ Abirateron należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu - 10 mg na dobę.^{10,19,20}

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dawkę prednizonu należy ustalić indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie.¹⁸ Zgodnie z WHO²⁰ średnia dawka dobowo prednizonu wynosi 10 mg, co jest zgodne z dawkowaniem zastosowanym w badaniu COU-AA-302 – 5mg/2xd.¹⁹

Tab. 16. Dawkowanie leków.

| Terapia | ABI, mg/d | PRE, mg/d |
|---------|-----------|-----------|
| ABI+PRE | 1000 | 10 |
| PRE | - | 10 |

3.6.3 Dane kosztowe

W analizie uwzględniono koszty medyczne istotne z punktu widzenia płatnika lub pacjenta. Uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, tj. koszty zakupu i podania leków, kwalifikacji do leczenia, diagnostyki chorych oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

Nie uwzględniono kosztów niemedycejskich i pośrednich, ze względu na wiek chorych (RGK rozpoznaje się zwykle po 65. rż.) i analizowany stan kliniczny (zawansowana choroba), tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, wśród chorych włączonych do badania klinicznego COU-AA-302, niecałe 27% stanowili chorzy w wieku <65 rż. (mediana wieku wyniosła 70 lat w grupie otrzymujących prednizon w monoterapii oraz 71 lat w grupie otrzymujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem).¹⁹

Wszystkie koszty podane są w PLN i są aktualne na wrzesień 2015, w tym uwzględniają obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r.² oraz Zarządzenie Nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r.

W przypadku kosztów przypisanych na podstawie Zarządzenia NFZ, gdzie podana jest wartość punktowa danej procedury, wycenę punktu (w tym przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu oraz diagnostyka w ramach programu lekowego) przyjęto na 52 PLN/pkt na podstawie informacji o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2015 roku.

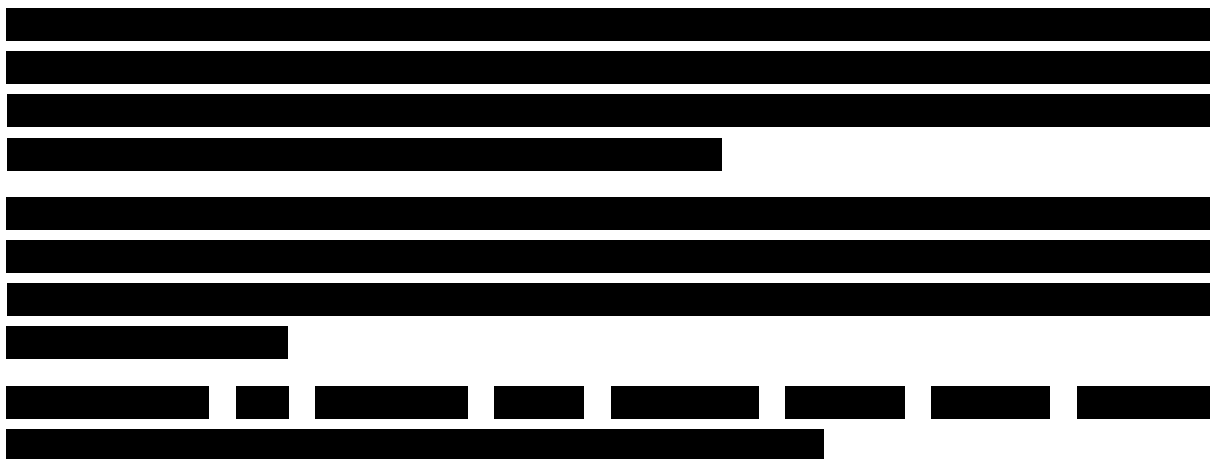
Pominięto koszty wizyt u lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ), ponieważ liczba wizyt nie wpłynie na zmianę kosztów leczenia u lekarza POZ (stawka kapitacyjna; koszt nieróżnicujący).

Leczenie w ramach programu lekowego związane jest ze specyficznymi dla programu kosztami takimi jak: koszt podania leku (patrz rozdz. 3.6.3.3) i ryczałt za diagnostykę w ramach programu lekowego (patrz rozdz. 3.6.3.4) - koszty te przypisano w oparciu o Zarządzenie Nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r.

3.6.3.1 Koszty substancji czynnych

3.6.3.1.1 Koszt jednostkowy abirateronu

Urzędową cenę zbytu abirateronu (Zytiga, tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy na poziomie 14 644,80 PLN (cena zbytu netto: 13 560,00 PLN). Cena hurtowa brutto wyniosła 15 377,04 PLN/opak.



Poniżej przedstawiono koszty związane z zakupem opakowania preparatu Zytiga® w analizie bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka oraz z ich uwzględnieniem.

Tab. 17. Wysokość refundacji preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) – wariant bez RSS.

| Parametr | Wartość | Komentarz |
|--------------------------------|-----------|---|
| cena zbytu netto, PLN/opak. | 13 560,00 | dane Wnioskodawcy |
| urzędowa cena zbytu, PLN/opak. | 14 644,80 | z VAT 8% |
| cena hurtowa brutto, PLN/opak. | 15 377,04 | z marżą hurtową 5% |
| limit finansowania, PLN | 15 377,04 | koszt związany z zakupem opakowania dla NFZ |

Tab. 18. Wysokość refundacji preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) – wariant z RSS.

| Parametr | Wartość | Komentarz |
|--|---------|----------------------|
| cena zbytu netto, PLN/opak. | ██████ | ████████████████████ |
| cena zbytu brutto, PLN/opak. | ██████ | ██████ |
| cena dla świadczeniodawcy (rzeczywiste koszty zakupu leku Zytiga), PLN/opak. | ██████ | ████████████████████ |

Po uwzględnieniu dawkowania (patrz rozdz. 3.6.2) dobowy koszt terapii abirateronem wynosi ██████ uwzględnieniem RSS i 512,57 PLN bez uwzględnienia RSS bez względu na przyjętą perspektywę (pacjent nie ponosi kosztu leku) – patrz tabela poniżej.

Tab. 19. Dzienny koszt terapii preparatem Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD).

| Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania, mg | DDD, mg | Liczba DDD w opak. | Koszt NFZ, PLN/DDD | Koszt NFZ+pacjent, PLN/DDD |
|----------------------------|--------------------------|---------|--------------------|--------------------|----------------------------|
| Zytiga – Z RSS | 30 000 | 1000 | 30 | █ | █ |
| Zytiga – BEZ RSS | 30 000 | 1000 | 30 | 512,57 | 512,57 |

3.6.3.1.2 Koszt jednostkowy prednizonu

Prednizon aktualnie finansowany jest w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach grupy limitowej 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednizon:

- za odpłatnością ryczałtową we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz w leczeniu eozynofilowego zapalenia jelit u dzieci do 18 roku życia; miastonii; zespołu miastenicznego; miopatii zapalnej; neuropatii zapalnej (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); obturacyjnych chorób płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; chorób autoimmunizacyjnych - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stanu po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku;
- bezpłatnie w leczeniu nowotworów złośliwych.²

Po uwzględnieniu udziału w rynku preparatów refundowanych w nowotworach złośliwych (w przeliczeniu na liczbę sprzedanych DDD) w oparciu o dane sprzedażowe NFZ za 2014 rok,¹⁴ średni koszt jednostkowy prednizonu oszacowano na 0,59 PLN/DDD z perspektywy NFZ oraz 0,87 PLN/DDD z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Należy zauważyć, że zmiana udziałów poszczególnych preparatów prednizonu oszacowanych na podstawie komunikatów DGL publikowanych w kolejnych miesiącach będzie miała pomijalnie mały wpływ na wyniki analizy.

Poniżej przedstawiono ceny preparatów prednizonu refundowanych w leczeniu nowotworów złośliwych oraz średni dobowy koszt leczenia nowotworów złośliwych prednizonem.

W analizie nie uwzględniono preparatu prednizolonu, ponieważ nie jest on refundowany w leczeniu nowotworów złośliwych, w tym raka gruczołu krokowego.²

Tab. 20. Preparaty prednizonu w finansowane w leczeniu nowotworów złośliwych.

| Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Urzędowa cena zbytu, PLN | Cena hurtowa brutto, PLN | Cena detaliczna, PLN | Wysokość limitu finansowania, PLN | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN |
|----------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------|---|
| Encorton, tabl., 1 mg | 20 tabl. | 7,56 | 7,94 | 8,32 | 1,18 | bezpłatny | 7,14 |
| Encorton, tabl., 5 mg | 20 tabl. | 9,72 | 10,21 | 12,10 | 5,92 | bezpłatny | 6,18 |
| Encorton, tabl., 5 mg | 100 tabl. | 22,46 | 23,58 | 29,62 | 29,62 | bezpłatny | 0,00 |
| Encorton, tabl., 10 mg | 20 szt. | 16,20 | 17,01 | 20,34 | 11,85 | bezpłatny | 8,49 |
| Encorton, tabl., 20 mg | 20 szt. | 21,60 | 22,68 | 27,95 | 23,70 | bezpłatny | 4,25 |

Tab. 21. Średni dzienny koszt leczenia prednizonem nowotworów złośliwych.

| Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania, mg | DDD, mg | Liczba DDD w opak. | Udział w rynku, % | Koszt NFZ, PLN/DDD | Koszt NFZ + pacjent, PLN/DDD |
|----------------------------|--------------------------|---------|--------------------|-------------------|--------------------|------------------------------|
| Encorton, tabl., 1 mg | 20 | 10 | 2 | 0,3% | 0,59 | 4,16 |
| Encorton, tabl., 5 mg | 100 | 10 | 10 | 16,3% | 0,59 | 1,21 |
| Encorton, tabl., 5 mg | 500 | 10 | 50 | 20,0% | 0,59 | 0,59 |
| Encorton, tabl., 10 mg | 200 | 10 | 20 | 30,9% | 0,59 | 1,02 |
| Encorton, tabl., 20 mg | 400 | 10 | 40 | 32,5% | 0,59 | 0,70 |
| ŚREDNIA | | | | | 0,59 | 0,87 |

3.6.3.2 Koszty kwalifikacji do leczenia

Koszty kwalifikacji do leczenia przyjęto zgodnie z oszacowaniami zawartymi w analizie ekonomicznej²¹ – 703,74 PLN z perspektywy NFZ oraz 706,45 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta dla abirateronu w skojarzeniu z prednizonem oraz odpowiednio 502,35 PLN i 505,07 PLN dla prednizonu (koszt jednorazowy).

Tab. 22. Koszt jednorazowy kwalifikacji do leczenia.

| Terapia | Koszt NFZ, PLN/pacjent | Koszt NFZ + pacjent, PLN/pacjent |
|---------|------------------------|----------------------------------|
| ABI+PRE | 703,74 | 706,45 |
| PRE | 502,35 | 505,07 |

3.6.3.3 Koszty podania substancji czynnych

Przyjęto, że abirateron w skojarzeniu z prednizonem będzie podawany w ramach wizyt monitorujących, które zgodnie z zapisami programu lekowego odbywają się co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co miesiąc (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu),² natomiast prednizon będzie podawany w ramach wizyt diagnostycznych, które zgodnie z wynikami badania ankietowego odbywają się raz w miesiącu (koszt podania prednizonu uwzględniono w kosztach diagnostyki).

Koszt podania w programie lekowym (abirateron w skojarzeniu z prednizonem) przyjęto w oparciu o Zarządzenie Nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. (Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) - przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu).

Wartość jednego punktu rozliczeniowego przyjęto na podstawie informacji o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2015 roku: program lekowy - 52 PLN/pkt.

Tab. 23. Koszty jednostkowe związane z podaniem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem.

| Nazwa świadczenia | Kod świadczenia | Wartość punktowa | Cena punktu, PLN | Koszt świadczenia, PLN |
|---|---------------------|------------------|------------------|------------------------|
| przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu | 5.08.07.0000 004 | 2 | 52,00 | 104,00 |

Tab. 24. Miesięczny koszt podania leków.

| Terapia | Koszt świadczenia, PLN | Liczba wizyt w miesiącu | Koszt NFZ, PLN/mies. | Koszt NFZ+pacjent, PLN/mies. |
|---------|------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------------|
| ABI+PRE | 104,00 | 2/1* | 208,00/104,00* | 208,00/104,00* |
| PRE | ** | ** | 0,00** | 0,00** |

* pierwsze 3 miesiące/kolejne miesiące leczenia;

** uwzględniono w kosztach diagnostyki.

3.6.3.4 Koszty diagnostyki

Ze względu na wnioskowane finansowanie abirateronu w ramach programu lekowego, uwzględniono ryczałtowe rozliczanie realizowanych procedur w odniesieniu do diagnostyki chorego leczonego za pomocą abirateronu w skojarzeniu z prednizonem.

Wartość punktową w przypadku ryczałtu za diagnostykę (51 pkt) przyjęto na podstawie diagnostyki w programie *Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego* w oparciu o Zarządzenie Nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r.; Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych; Diagnostyka w programie *Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego* (patrz tabela poniżej). Wartość jednego punktu rozliczeniowego dla procedur stosowanych w ramach programu terapeutycznego NFZ przyjęto na poziomie 52,00 PLN/pkt, na podstawie informacji o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2015 roku. Na tej podstawie koszt ryczałtu za diagnostykę w ramach programu leczenia abirateronem w skojarzeniu z prednizonem oszacowano na poziomie 2 652,00 PLN (koszt roczny przypadający na jednego chorego).

Tab. 25. Koszty jednostkowe związane z diagnostyką podczas leczenia abirateronem w skojarzeniu z prednizonem w ramach programu lekowego.

| Nazwa świadczenia | Kod świadczenia | Wartość punktowa | Cena punktu, PLN | Koszt świadczenia, PLN/rok |
|--|-----------------|------------------|------------------|----------------------------|
| Diagnostyka w programie <i>Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego</i> (ICD-10 C61) | 5.08.08.0000063 | 51 | 52,00 | 2652,00 |

Koszt diagnostyki w przypadku leczenia prednizonem przyjęto zgodnie z oszacowaniami zawartymi w analizie ekonomicznej²¹ – 82,30 PLN/miesiąc z perspektywy NFZ oraz 84,72 PLN/miesiąc z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Tab. 26. Miesięczny koszt diagnostyki.

| Terapia | Koszt NFZ, PLN/mies. | Koszt NFZ + pacjent, PLN/mies. |
|---------|----------------------|--------------------------------|
| ABI+PRE | 221,00 | 221,00 |
| PRE | 82,30 | 84,72 |

3.6.3.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia związane z leczeniem. Szczegółowe oszacowanie kosztów wchodzących w skład leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w analizie ekonomicznej.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem oraz prednizonu przyjęto zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej.

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych przyjęto w oparciu o wyniki badania COU-AA-302 (nieopublikowane dane dostarczone przez Wnioskodawcę), natomiast koszty jednostkowe leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o opinie ekspertów.

Tab. 27. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

| Zdarzenie niepożądane | Koszt jednostkowy | | Częstość zdarzeń | | Koszt NFZ, PLN | | Koszt NFZ + pacjent | |
|-----------------------|-------------------|-------------|------------------|-------|----------------|-------|---------------------|-------|
| | NFZ | NFZ+pacjent | ABI +PRE | PRE | ABI +PRE | PRE | ABI +PRE | PRE |
| neutropenia | 1140,56 | 1154,49 | 0,97% | 0,47% | 11,02 | 5,30 | 11,15 | 5,37 |
| trombocytopenia | 267,43 | 267,93 | 0,48% | 0,47% | 1,29 | 1,24 | 1,29 | 1,25 |
| anemia | 353,29 | 353,29 | 0,48% | 0,93% | 1,71 | 3,29 | 1,71 | 3,29 |
| obrzęk | 1100,85 | 1101,59 | 0,48% | 0,00% | 5,32 | 0,00 | 5,32 | 0,00 |
| hipokaliemia | 745,50 | 745,50 | 2,42% | 1,40% | 18,01 | 10,40 | 18,01 | 10,40 |
| nadciśnienie | 851,82 | 853,86 | 6,28% | 2,33% | 53,50 | 19,81 | 53,62 | 19,86 |
| ból stawów | 52,49 | 111,01 | 1,93% | 1,40% | 1,01 | 0,73 | 2,15 | 1,55 |
| astenia | 8,75 | 8,75 | 0,00% | 0,93% | 0,00 | 0,08 | 0,00 | 0,08 |
| biegunka | 259,62 | 259,93 | 0,97% | 0,93% | 2,51 | 2,42 | 2,51 | 2,42 |
| duszność | 17,50 | 17,50 | 2,42% | 0,93% | 0,42 | 0,16 | 0,42 | 0,16 |
| nudności | 0,00 | 0,00 | 0,48% | 0,00% | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| SUMA | 4797,80 | 4873,85 | 16,91% | 9,77% | 94,79 | 43,44 | 96,19 | 44,37 |

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych u 1 pacjenta przyjmującego abirateron w skojarzeniu z prednizonem wyniósł 94,79 PLN z perspektywy NFZ i 96,19 PLN z perspektywy

wspólnej NFZ i pacjenta, natomiast prednizon – odpowiednio 43,44 PLN i 44,37 PLN (patrz tabela poniżej).

Tab. 28. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 1 pacjenta.

| Terapia | Koszt NFZ, PLN/pacjent | Koszt NFZ + pacjent, PLN/pacjent |
|---------|------------------------|----------------------------------|
| ABI+PRE | 94,79 | 96,19 |
| PRE | 43,44 | 44,37 |

3.6.4 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie.¹⁷

3.6.5 Współczynnik *compliance*

Przyjęto, że pacjenci przyjmują 100% dawki przewidywanej w leczeniu.

3.6.6 Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów:

- długość terapii,
- koszty kwalifikacji do leczenia, diagnostyki (w tym podania) podczas leczenia prednizonem i leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowane w oparciu o opinie ekspertów.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym w ustalonym zakresie (patrz poniższa tabela), pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy.

Tab. 29. Analiza wrażliwości – założenia scenariuszy.

| SA | Parametr | Analiza podstawowa | | Analiza wrażliwości | |
|----|--------------------------------------|--------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------------|
| | | Wartość | Źródło | Wartość | Źródło |
| 1A | długość terapii | 11,99 | COU-AA-302, progresja ECOG | 11,17 | COU-AA-302, progresja PSA |
| 1B | długość terapii | 11,99 | COU-AA-302, progresja ECOG | 16,62 | COU-AA-302, progresja radiol. |
| 2A | koszty w oparciu o opinie ekspertów* | średnia | analiza ekonomiczna | -20% | założenie arbitralne |
| 2B | koszty w oparciu o opinie ekspertów* | średnia | analiza ekonomiczna | +20% | założenie arbitralne |

* koszty kwalifikacji do leczenia, diagnostyki (w tym podania) podczas leczenia prednizonem oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

3.6.7 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- w oszacowaniu docelowej populacji chorych wykorzystano opinie ekspertów przedstawione w analizach AOTMiT dla enzalutamidu^{5,6} i abirateronu⁷ oraz określono wzrost zachorowalności na nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w kolejnych latach rejestrowany w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie na poziomie 7,4%;
- zgodnie z wynikami badania COU-AA-302 (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę) przyjęto, że [REDAKTED] pacjentów spełni dodatkowe kryteria, tj. stopień sprawności 0 wg ECOG oraz wynik < 8 punktów wg skali Gleasona;
- przyjęto, że obecnie w leczeniu docelowej populacji chorych stosuje się prednizon (scenariusz istniejący);
- przyjęto konserwatywne założenie, zgodnie z którym po wprowadzeniu finansowania abirateronu w docelowej populacji chorych, wszyscy pacjenci leczeni prednizonem zmieniają terapię na abirateron w skojarzeniu z prednizonem (scenariusz nowy);
- w analizie uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, kwalifikacji do leczenia, diagnostyki oraz leczenia zdarzeń niepożądanych;
- przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym;
- nie uwzględniono kosztów supresji androgenowej kontynuowanej w opinii ekspertów i zgodnie z wytycznymi EAU 2015¹ do końca życia bez względu na stosowane leczenie, zakładając zużycie na identycznym poziomie w ramach obu scenariuszy;
- długość terapii przyjęto w oparciu o kryteria wyłączenia z programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”² oraz wyniki badania COU-AA-302 w docelowej populacji chorych;
- przyjęto schematy dawkowania zgodne z ChPL,^{10,18} badaniem COU-AA-302¹⁹ i DDD wg WHO²⁰;
- koszt zakupu preparatu Zytiga® przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy;

- [REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]

- koszt nabycia prednizonu przyjęto zgodnie z obwieszczeniem obowiązującym na wrzesień 2015 r. po uwzględnieniu udziału w rynku preparatów refundowanych w nowotworach złośliwych w oparciu o dane sprzedażowe NFZ za 2014 rok;^{2,14}
- w analizie nie uwzględniono preparatu prednizolonu, ponieważ nie jest on refundowany w leczeniu nowotworów złośliwych, w tym raka gruczołu krokowego;²
- koszty podania i diagnostyki podczas terapii abirateronem w skojarzeniu z prednizonem przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r.;
- koszty kwalifikacji do leczenia, diagnostyki (w tym podania) podczas terapii prednizonem oraz leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej;²¹
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych przyjęto w oparciu o wyniki badania COU-AA-302;
- na podstawie informacji o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2015 roku wartość jednego punktu rozliczeniowego przyjęto na poziomie 52 PLN/pkt (program lekowy).

Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 30. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.

| Parametr | Wartość | Źródło danych |
|---|---------------|---|
| Populacja, I i II rok analizy | | |
| liczba pacjentów – populacja ogólna | 2 400 i 2 576 | AOTMiT ^{5,6} , KRN ⁸ |
| odsetek pacjentów - populacja docelowa | ■ | COU-AA-302* |
| liczba pacjentów - populacja docelowa | ■ | AOTMiT ^{5,6} , KRN ⁸ , COU-AA-302* |
| Długość terapii, miesiące | | |
| BC/SA 1A/SA 1B | ■ | COU-AA-302*, program lekowy ² |
| Dawka dobową, mg/dzień | | |
| abirateron | 1000 | ChPL ¹⁰ , COU-AA-302 ¹⁹ , WHO ²⁰ |
| prednizon | 10 | ChPL ¹⁸ , COU-AA-302 ¹⁹ , WHO ²⁰ |
| Koszty zakupu leków, perspektywa NFZ/NFZ + pacjent, PLN/DDD: | | |
| abirateron – z RSS | ■ | dane Wnioskodawcy |
| abirateron – bez RSS | 512,57/512,57 | dane Wnioskodawcy |
| prednizon | 0,59/0,87 | obwieszczenie MZ ² , komunikat DGL ¹⁴ |
| Koszty kwalifikacji do leczenia, perspektywa NFZ/NFZ + pacjent, PLN/pacjent | | |
| abirateron + prednizon | 703,74/706,45 | analiza ekonomiczna ²¹ |
| prednizon | 502,35/505,07 | analiza ekonomiczna ²¹ |
| Koszty podania leków, perspektywa NFZ/NFZ + pacjent, PLN/wizyta | | |
| abirateron + prednizon | 104,00/104,00 | Zarządzenie Nr 48/2015/DGL, opinia ekspertów |
| prednizon | 0,00/0,00 | uwzględniono w koszcie diagnostyki |

| Parametr | Wartość | Źródło danych |
|---|---------------|--|
| Koszty diagnostyki, perspektywa NFZ/NFZ + pacjent, PLN/miesiąc | | |
| abirateron + prednizon | 221,00/221,00 | Zarządzenie Nr 48/2015/DGL, opinia ekspertów |
| prednizon | 82,30/84,72 | analiza ekonomiczna ²¹ , opinia ekspertów |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, perspektywa NFZ/NFZ + pacjent, PLN/pacjent | | |
| abirateron + prednizon | 94,79/96,19 | COU-AA-302*, analiza ekonomiczna ²¹ |
| prednizon | 43,44/44,37 | COU-AA-302*, analiza ekonomiczna ²¹ |

* dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę (patrz analiza kliniczna⁴).

3.7 Oszacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje.⁹

Analizowano substancje czynne aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu, które są dostępne i refundowane ze środków publicznych w Polsce, tj. prednizon. W analizie uwzględniono koszty zakupu i podania terapii, jak również koszty kwalifikacji do leczenia, diagnostyki i leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty leków oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r.²

Liczebność docelowej populacji chorych w 2015 r. przyjęto zgodnie z oszacowaniami dla I roku analizy na ■■■■ pacjentów (założenie konserwatywne). Koszty zakupu prednizonu oraz koszty kwalifikacji do leczenia, diagnostyki (w tym podania) i leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdz. 3.6.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oszacowano na **1,6 mln PLN**.

Abirateron aktualnie nie jest finansowany przez NFZ w analizowanym wskazaniu, w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowiące refundację ceny wnioskowanej technologii wynoszą 0 PLN.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przedstawiono poniżej.

Tab. 31. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

| Preparat | Populacja | Koszty, PLN |
|----------|-----------|-------------|
| ABI+PRE | 0 | 0 |
| PRE | ■■■■ | 1 628 458 |
| SUMA | ■■■■ | 1 628 458 |

3.8 Wyniki – perspektywa NFZ

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona w 2 kolejnych latach z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (analiza podstawowa - patrz rozdz. 3.8.1) oraz bez jego uwzględnienia (analiza uzupełniająca - patrz rozdz. 3.8.2).

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego (patrz rozdz. 3.8.1.1 i 3.8.2.1). Pozostałe parametry testowano w ramach analizy wrażliwości (patrz rozdz. 3.8.1.2 i 3.8.2.2).

3.8.1 Analiza podstawowa (wariant z RSS)

Liczbę chorych w analizie podstawowej oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych prednizonem wyniosą 1,6 mln PLN i 1,7 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych abirateronem w skojarzeniu z prednizonem wyniosą [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu abirateronu (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [REDACTED] [REDACTED]

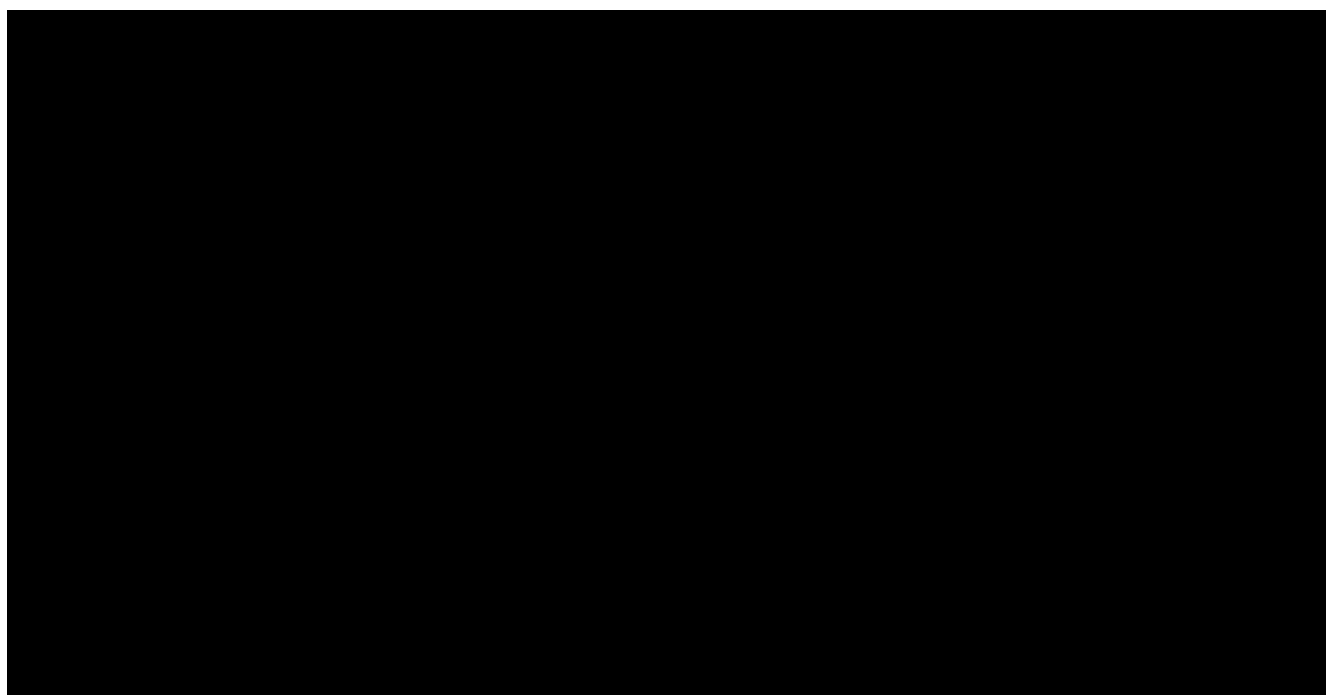
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania abirateronu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] PLN odpowiednio w I i II roku analizy. Dodatkowe obciążenia budżetowe głównie wynikają z wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej, jaką jest abirateron (abirateron + prednizon vs prednizon).

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 32. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza podstawowa (wariant z RSS).

| | I rok | II rok |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|
| SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY | | |
| abirateron, PLN | 0 | 0 |
| prednizon, PLN | 201 686 | 215 826 |
| kwalfikacja, PLN | 467 690 | 501 850 |
| podanie, PLN | 0 | 0 |
| diagnostyka, PLN | 918 640 | 985 737 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 40 442 | 43 396 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | 1 628 458 | 1 746 809 |
| SCENARIUSZ NOWY | | |
| abirateron, PLN | ██████████ | ██████████ |
| prednizon, PLN | 201 686 | 215 826 |
| kwalfikacja, PLN | 655 178 | 703 032 |
| podanie, PLN | 1 451 392 | 1 557 401 |
| diagnostyka, PLN | 2 466 954 | 2 647 140 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 88 245 | 94 691 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | ██████████ | ██████████ |
| RÓŻNICA, PLN | ██████████ | ██████████ |

Ryc. 4. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza podstawowa (wariant z RSS).



3.8.1.1 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

Liczbę chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, natomiast w scenariuszu maksymalnym – odpowiednio [REDACTED]

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania abirateronu w docelowej populacji chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania abirateronu w docelowej populacji chorych w scenariuszu maksymalnym oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

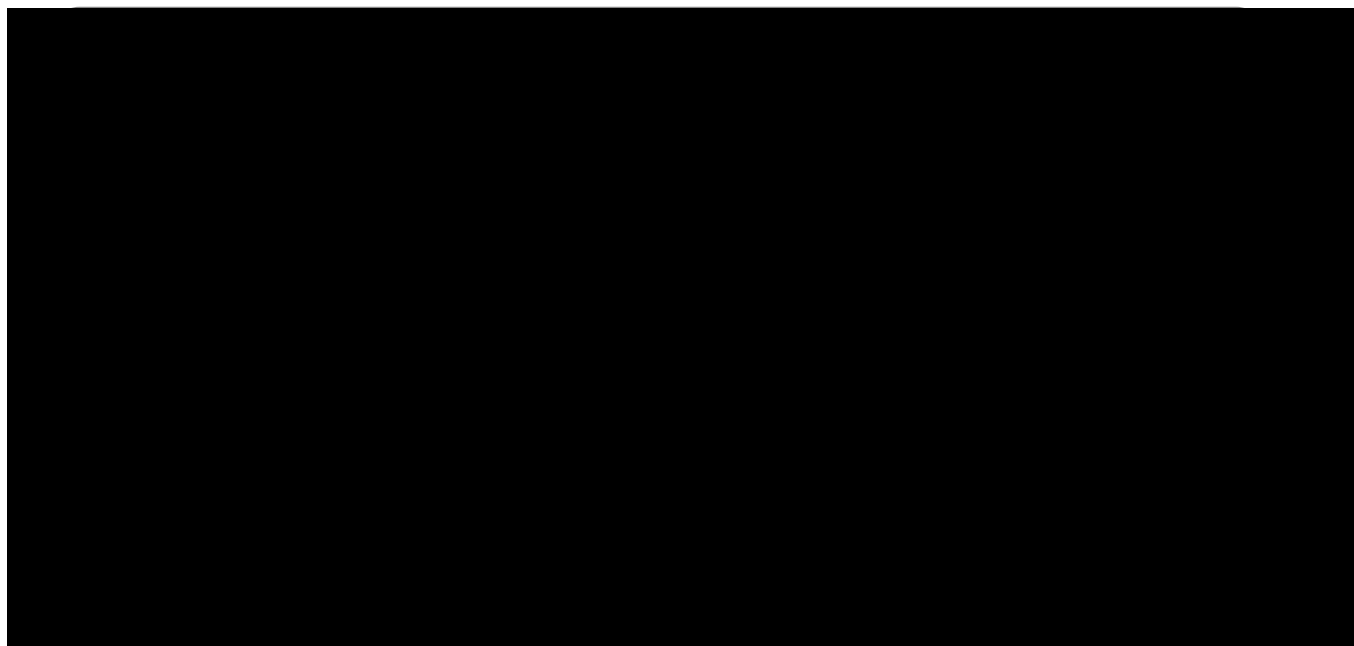
Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 17% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 33. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant z RSS).

| | I rok | II rok |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|
| SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY | | |
| abirateron, PLN | 0 | 0 |
| prednizon, PLN | 168 108 | 179 963 |
| kwalfikacja, PLN | 389 826 | 418 460 |
| podanie, PLN | 0 | 0 |
| diagnostyka, PLN | 765 698 | 821 941 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 33 709 | 36 185 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | 1 357 340 | 1 456 549 |
| SCENARIUSZ NOWY | | |
| abirateron, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| prednizon, PLN | 168 108 | 179 963 |
| kwalfikacja, PLN | 546 099 | 586 212 |
| podanie, PLN | 1 209 753 | 1 298 614 |
| diagnostyka, PLN | 2 056 237 | 2 207 275 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 73 553 | 78 956 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| RÓŻNICA, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |

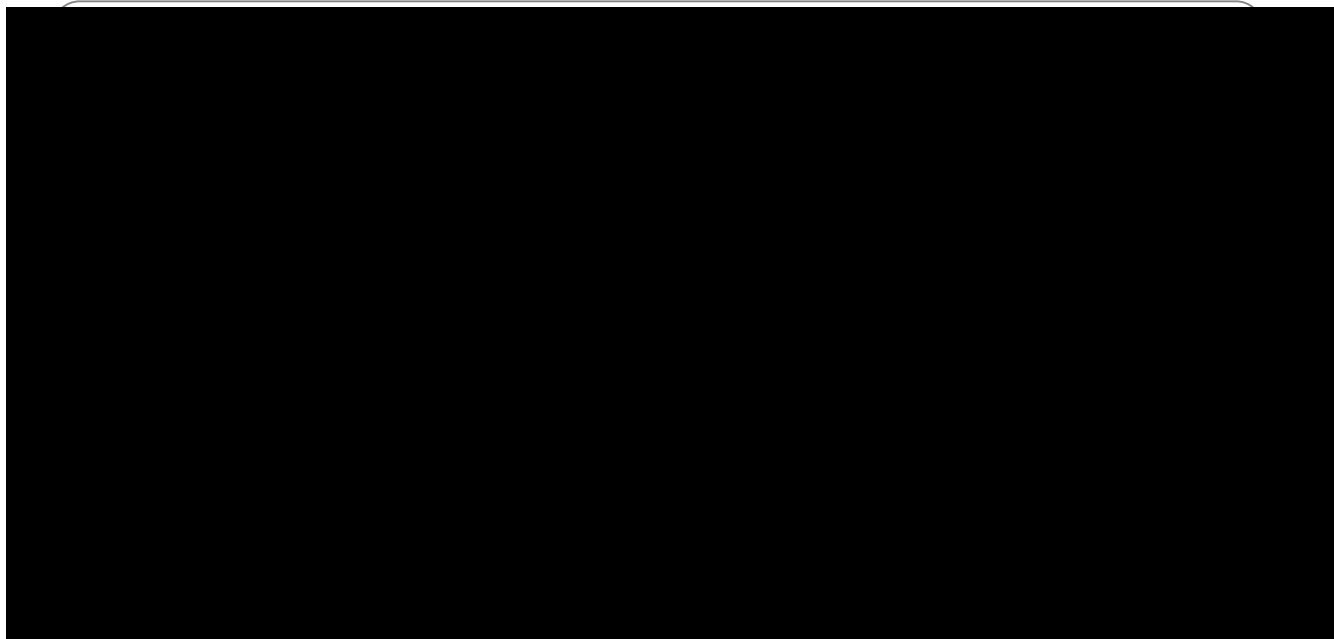
Ryc. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant z RSS).



Tab. 34. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant z RSS).

| | I rok | II rok |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|
| SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY | | |
| abirateron, PLN | 0 | 0 |
| prednizon, PLN | 235 265 | 251 905 |
| kwalifikacja, PLN | 545 555 | 585 743 |
| podanie, PLN | 0 | 0 |
| diagnostyka, PLN | 1 071 582 | 1 150 520 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 47 175 | 50 650 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | 1 899 577 | 2 038 818 |
| SCENARIUSZ NOWY | | |
| abirateron, PLN | ██████████ | ██████████ |
| prednizon, PLN | 235 265 | 251 905 |
| kwalifikacja, PLN | 764 257 | 820 556 |
| podanie, PLN | 1 693 031 | 1 817 747 |
| diagnostyka, PLN | 2 877 672 | 3 089 655 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 102 937 | 110 520 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | ██████████ | ██████████ |
| RÓŻNICA, PLN | ██████████ | ██████████ |

Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant z RSS).



3.8.1.2 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów – opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.6.6. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania abirateronu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

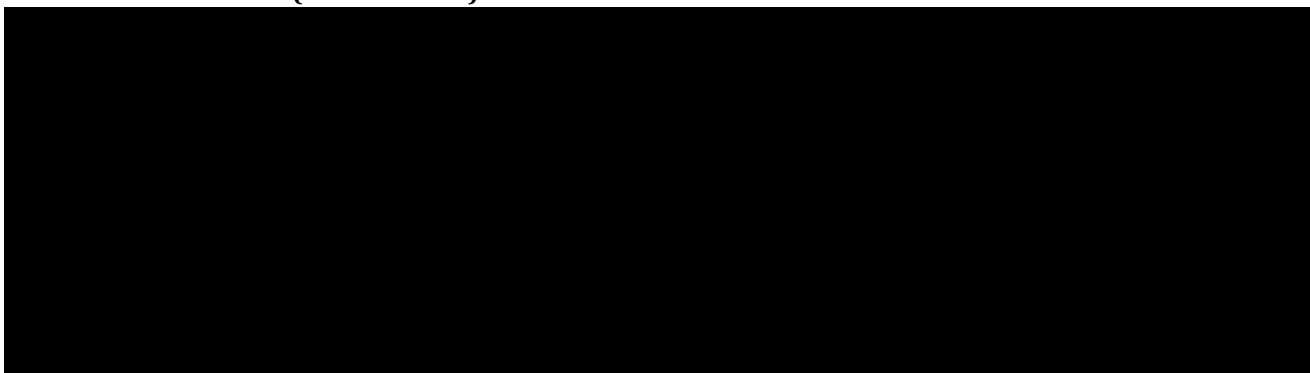
Największy wpływ na oszacowania miała zmiana długości terapii.

Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariancie 1A, zgodnie z którym długość terapii przyjęto w oparciu o czas do progresji PSA w docelowej populacji chorych [REDACTED] PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

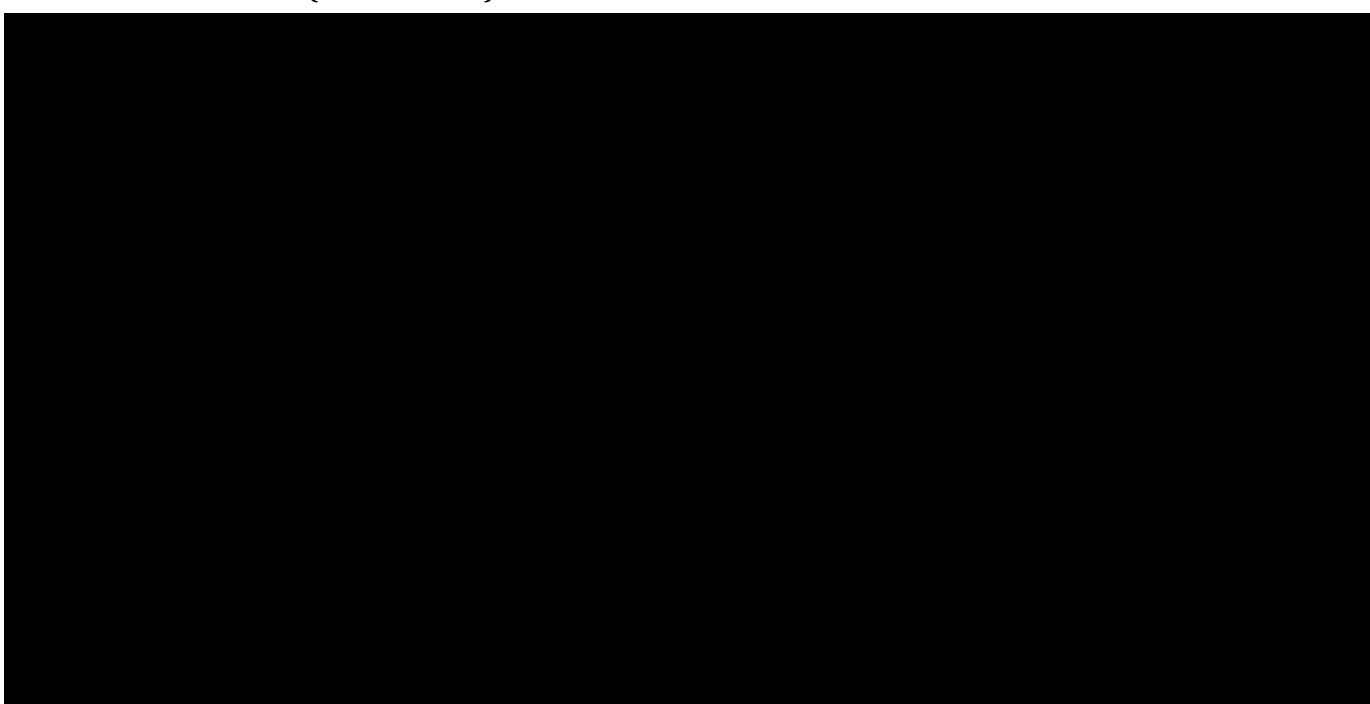
Największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariancie 1B, zgodnie z którym długość terapii przyjęto w oparciu o czas do progresji radiologicznej w docelowej populacji chorych [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Najmniejszy wpływ na oszacowania miało odchylenie o 20% kosztów oszacowanych w oparciu o opinie ekspertów (koszty kwalifikacji do leczenia, koszty diagnostyki podczas leczenia prednizonem oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych) – zmiana o 0,2% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Tab. 35. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant z RSS).



Ryc. 7. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant z RSS).



3.8.2 Analiza uzupełniająca (wariant bez RSS)

Liczbę chorych w analizie podstawowej oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych prednizonem wyniosą 1,6 mln PLN i 1,7 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych abirateronem w skojarzeniu z prednizonem wyniosą 179,4 mln PLN i 192,0 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu abirateronu (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio 174,5 mln PLN i 186,7 mln PLN (97% kosztów całkowitych).

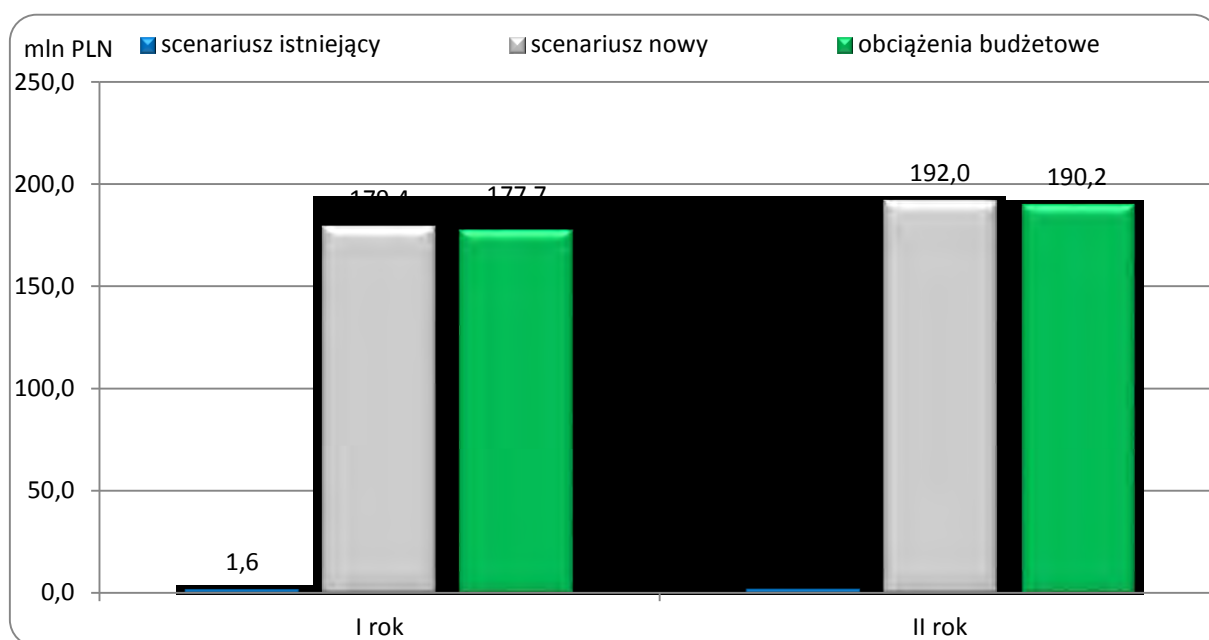
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania abirateronu w analizowanym wskazaniu wyniosą 177,7 mln PLN i 190,2 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy. Dodatkowe obciążenia budżetowe głównie wynikają z wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej, jaką jest abirateron (abirateron + prednizon vs prednizon).

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 36. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza uzupełniająca (wariant bez RSS).

| | I rok | II rok |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|
| SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY | | |
| abirateron, PLN | 0 | 0 |
| prednizon, PLN | 201 686 | 215 826 |
| kwalifikacja, PLN | 467 690 | 501 850 |
| podanie, PLN | 0 | 0 |
| diagnostyka, PLN | 918 640 | 985 737 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 40 442 | 43 396 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | 1 628 458 | 1 746 809 |
| SCENARIUSZ NOWY | | |
| abirateron, PLN | 174 509 949 | 186 744 482 |
| prednizon, PLN | 201 686 | 215 826 |
| kwalifikacja, PLN | 655 178 | 703 032 |
| podanie, PLN | 1 451 392 | 1 557 401 |
| diagnostyka, PLN | 2 466 954 | 2 647 140 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 88 245 | 94 691 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | 179 373 406 | 191 962 573 |
| RÓŻNICA, PLN | 177 744 947 | 190 215 764 |

Ryc. 8. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza uzupełniająca (wariant bez RSS).



3.8.2.1 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

Liczbę chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy, natomiast w scenariuszu maksymalnym – odpowiednio [redacted]

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania abirateronu w docelowej populacji chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na 148,2 mln PLN i 158,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania abirateronu w docelowej populacji chorych w scenariuszu maksymalnym oszacowano na 207,3 mln PLN i 222,0 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

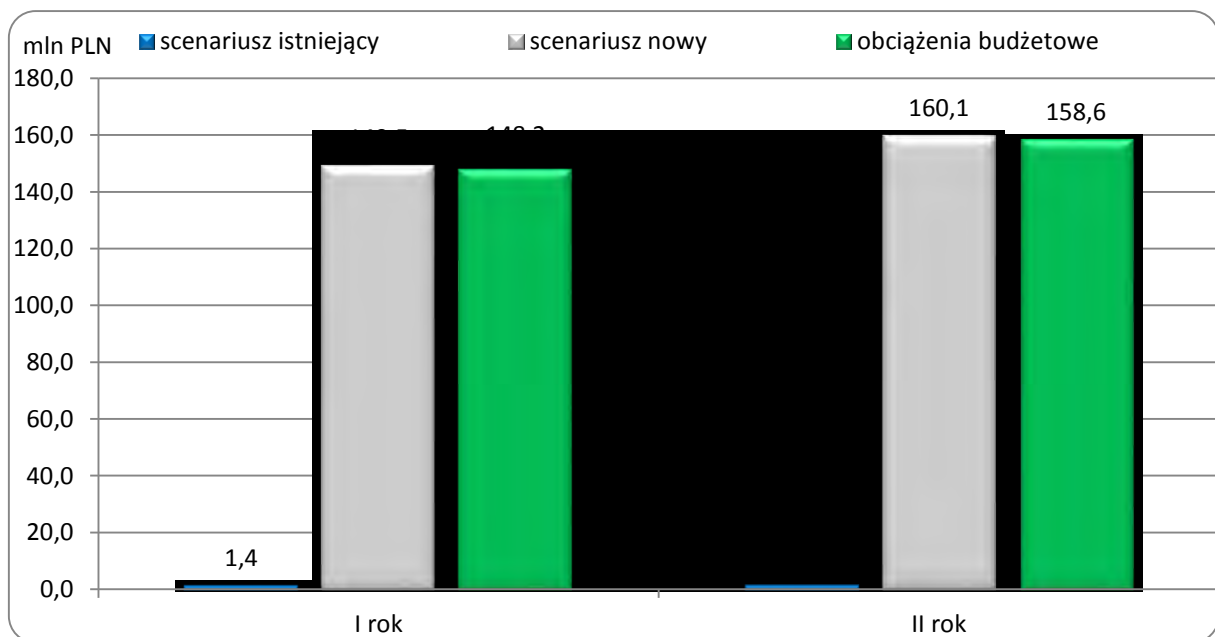
Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 17% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 37. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant bez RSS).

| | I rok | II rok |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|
| SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY | | |
| abirateron, PLN | 0 | 0 |
| prednizon, PLN | 168 108 | 179 963 |
| kwalifikacja, PLN | 389 826 | 418 460 |
| podanie, PLN | 0 | 0 |
| diagnostyka, PLN | 765 698 | 821 941 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 33 709 | 36 185 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | 1 357 340 | 1 456 549 |
| SCENARIUSZ NOWY | | |
| abirateron, PLN | 145 456 198 | 155 713 868 |
| prednizon, PLN | 168 108 | 179 963 |
| kwalifikacja, PLN | 546 099 | 586 212 |
| podanie, PLN | 1 209 753 | 1 298 614 |
| diagnostyka, PLN | 2 056 237 | 2 207 275 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 73 553 | 78 956 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | 149 509 949 | 160 064 888 |
| RÓŻNICA, PLN | 148 152 609 | 158 608 340 |

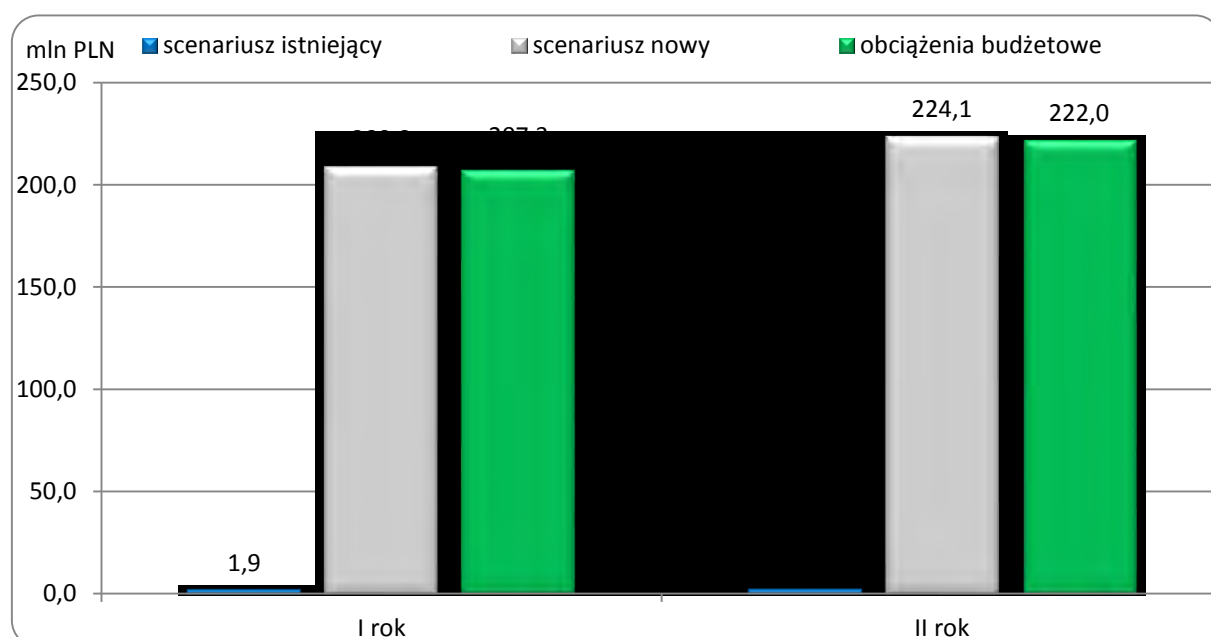
Ryc. 9. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny (wariant bez RSS).



Tab. 38. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).

| | I rok | II rok |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|
| SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY | | |
| abirateron, PLN | 0 | 0 |
| prednizon, PLN | 235 265 | 251 905 |
| podanie, PLN | 545 555 | 585 743 |
| kwalfikacja, PLN | 0 | 0 |
| diagnostyka, PLN | 1 071 582 | 1 150 520 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 47 175 | 50 650 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | 1 899 577 | 2 038 818 |
| SCENARIUSZ NOWY | | |
| abirateron, PLN | 203 563 700 | 217 962 029 |
| kwalfikacja, PLN | 235 265 | 251 905 |
| prednizon, PLN | 764 257 | 820 556 |
| podanie, PLN | 1 693 031 | 1 817 747 |
| diagnostyka, PLN | 2 877 672 | 3 089 655 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 102 937 | 110 520 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | 209 236 862 | 224 052 412 |
| RÓŻNICA, PLN | 207 337 286 | 222 013 594 |

Ryc. 10. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).



3.8.2.2 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów – opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.6.6. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania abirateronu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Największy wpływ na oszacowania miała zmiana długości terapii.

Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariantcie 1A, zgodnie z którym długość terapii przyjęto w oparciu o czas do progresji PSA w docelowej populacji chorych ██████████ – 165,6 mln PLN i 177,2 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

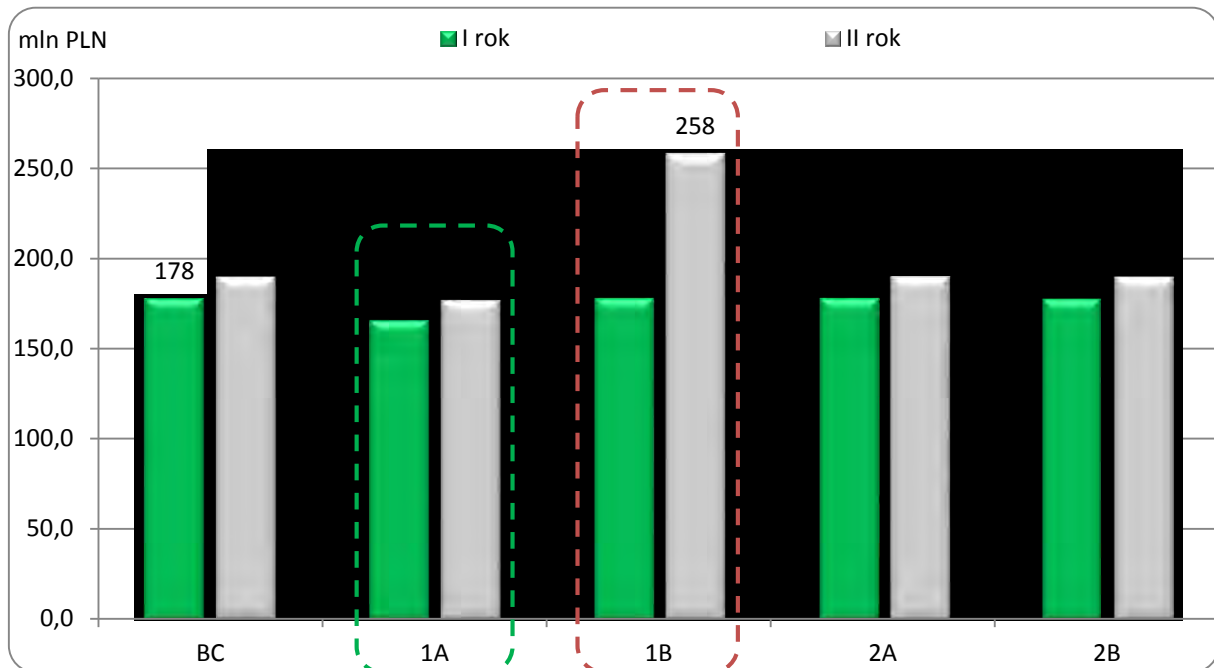
Największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariantcie 1B, zgodnie z którym długość terapii przyjęto w oparciu o czas do progresji radiologicznej w docelowej populacji chorych ██████████ – 177,9 mln PLN (brak różnicy w porównaniu do analizy podstawowej) i 258,5 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Najmniejszy wpływ na oszacowania miało odchylenie o 20% kosztów oszacowanych w oparciu o opinie ekspertów (koszty kwalifikacji do leczenia, koszty diagnostyki podczas leczenia prednizonem oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych) – zmiana o 0,1% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Tab. 39. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant bez RSS).

| Scenariusz | I rok, PLN | Zmiana vs BC | II rok, PLN | Zmiana vs BC |
|------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| BC | 177 744 947 | - | 190 215 764 | - |
| 1A | 165 624 870 | -6,8% | 177 245 429 | -6,8% |
| 1B | 177 892 753 | 0,1% | 258 476 507 | 35,9% |
| 2A | 177 881 617 | 0,1% | 190 362 416 | 0,1% |
| 2B | 177 608 278 | -0,1% | 190 069 112 | -0,1% |

Ryc. 11. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant bez RSS).



3.9 Wyniki – perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona w 2 kolejnych latach z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (analiza podstawowa - patrz rozdz. 3.9.1) oraz bez jego uwzględnienia (analiza uzupełniająca - patrz rozdz. 3.9.2).

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego (patrz rozdz. 3.9.1.1 i 3.9.2.1). Pozostałe parametry testowano w ramach analizy wrażliwości (patrz rozdz. 3.9.1.2 i 3.9.2.2).

3.9.1 Analiza podstawowa (wariant z RSS)

Liczbę chorych w analizie podstawowej oszacowano na [czarna kropka] odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych prednizonem wyniosą 1,8 mln PLN i 1,9 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych abirateronem w skojarzeniu z prednizonem wyniosą [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu abirateronu (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [REDACTED] PLN [REDACTED] [REDACTED]

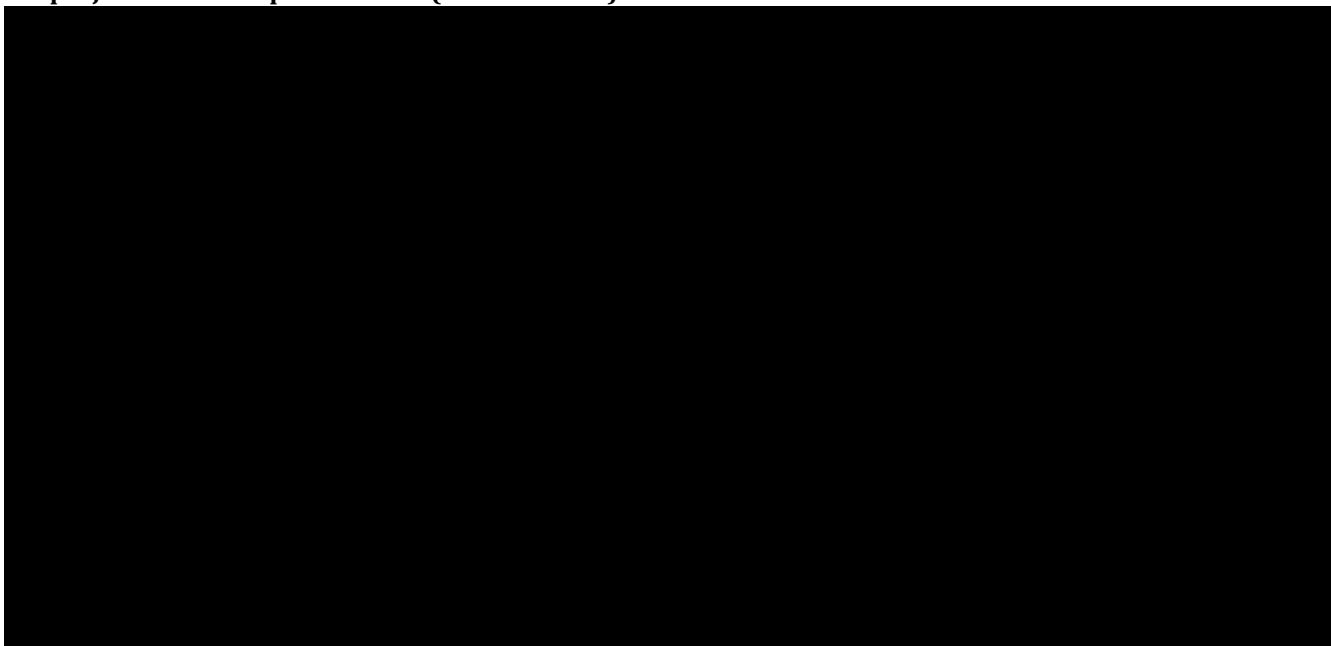
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania abirateronu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] PLN odpowiednio w I i II roku analizy. Dodatkowe obciążenia budżetowe głównie wynikają z wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej, jaką jest abirateron (abirateron + prednizon vs prednizon).

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 40. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza podstawowa (wariant z RSS).

| | I rok | II rok |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|
| SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY | | |
| abirateron, PLN | 0 | 0 |
| prednizon, PLN | 296 373 | 317 151 |
| kwalifikacja, PLN | 470 216 | 504 560 |
| podanie, PLN | 0 | 0 |
| diagnostyka, PLN | 945 679 | 1 014 751 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 41 311 | 44 329 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | 1 753 579 | 1 880 791 |
| SCENARIUSZ NOWY | | |
| abirateron, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| prednizon, PLN | 296 373 | 317 151 |
| kwalifikacja, PLN | 657 704 | 705 743 |
| podanie, PLN | 1 451 392 | 1 557 401 |
| diagnostyka, PLN | 2 466 954 | 2 647 140 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 89 551 | 96 092 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| RÓŻNICA, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |

Ryc. 12. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza podstawowa (wariant z RSS).



3.9.1.1 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

Liczbę chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, natomiast w scenariuszu maksymalnym – odpowiednio 1 [REDACTED]

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania abirateronu w docelowej populacji chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania abirateronu w docelowej populacji chorych w scenariuszu maksymalnym oszacowano na [REDACTED] [REDACTED] PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

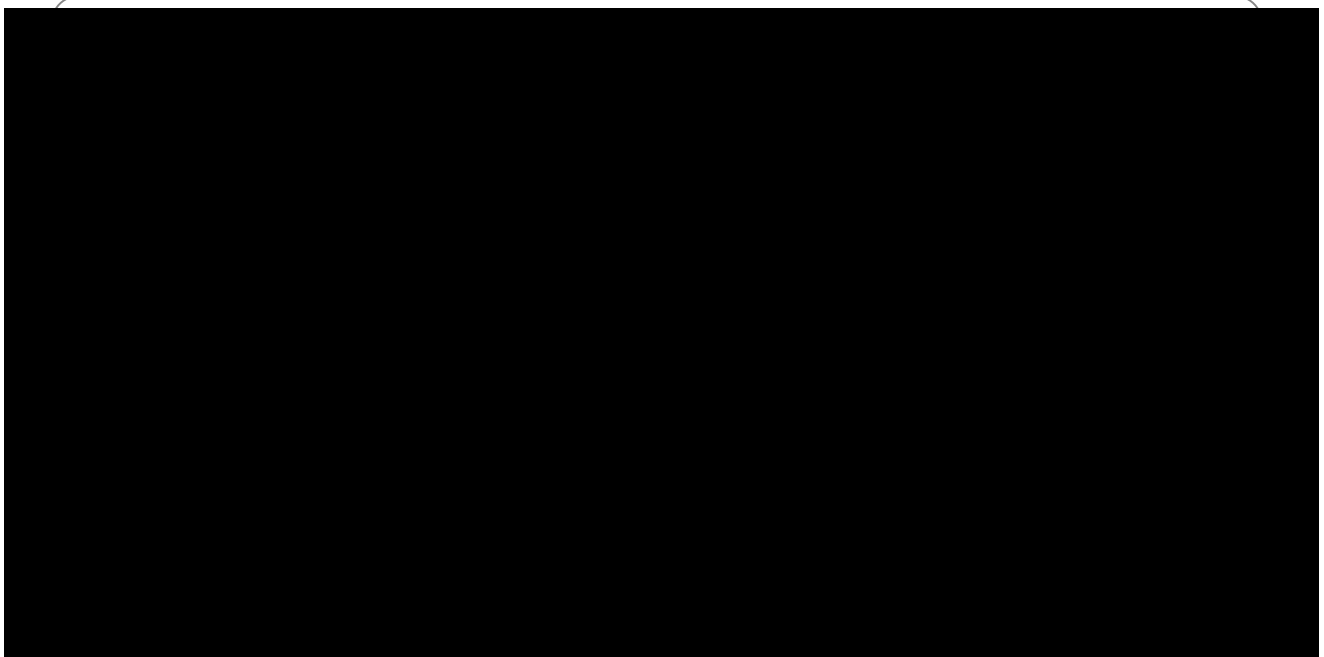
Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 17% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 41. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny (wariant z RSS).

| | I rok | II rok |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|
| SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY | | |
| abirateron, PLN | 0 | 0 |
| prednizon, PLN | 247 030 | 264 451 |
| kwalifikacja, PLN | 391 931 | 420 720 |
| podanie, PLN | 0 | 0 |
| diagnostyka, PLN | 788 235 | 846 134 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 34 433 | 36 963 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | 1 461 630 | 1 568 267 |
| SCENARIUSZ NOWY | | |
| abirateron, PLN | ██████████ | ██████████ |
| prednizon, PLN | 247 030 | 264 451 |
| kwalifikacja, PLN | 548 204 | 588 472 |
| podanie, PLN | 1 209 753 | 1 298 614 |
| diagnostyka, PLN | 2 056 237 | 2 207 275 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 74 642 | 80 125 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | ██████████ | ██████████ |
| RÓŻNICA, PLN | ██████████ | ██████████ |

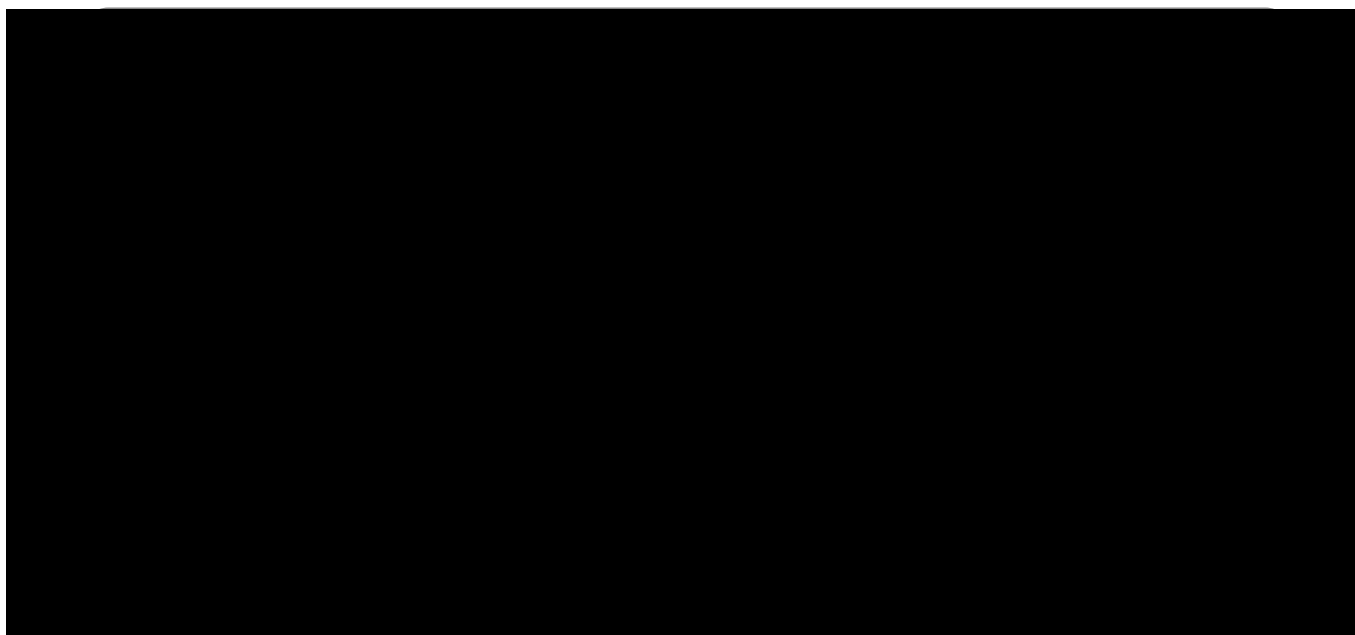
Ryc. 13. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny (wariant z RSS).



Tab. 42. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny (wariant z RSS).

| | I rok | II rok |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|
| SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY | | |
| abirateron, PLN | 0 | 0 |
| prednizon, PLN | 345 715 | 370 168 |
| kwalifikacja, PLN | 548 501 | 588 906 |
| podanie, PLN | 0 | 0 |
| diagnostyka, PLN | 1 103 123 | 1 184 384 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 48 189 | 51 739 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | 2 045 528 | 2 195 197 |
| SCENARIUSZ NOWY | | |
| abirateron, PLN | ██████████ | ██████████ |
| prednizon, PLN | 345 715 | 370 168 |
| kwalifikacja, PLN | 767 204 | 823 720 |
| podanie, PLN | 1 693 031 | 1 817 747 |
| diagnostyka, PLN | 2 877 672 | 3 089 655 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 104 460 | 112 155 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | ██████████ | ██████████ |
| RÓŻNICA, PLN | ██████████ | ██████████ |

Ryc. 14. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny (wariant z RSS).



3.9.1.2 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów – opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.6.6. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania abirateronu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

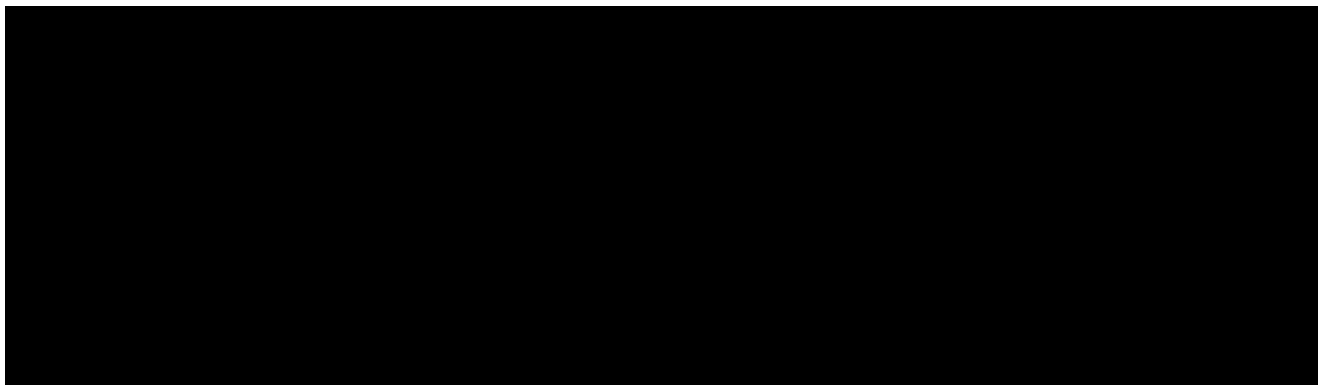
Największy wpływ na oszacowania miała zmiana długości terapii.

Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariantcie 1A, zgodnie z którym długość terapii przyjęto w oparciu o czas do progresji PSA w docelowej populacji chorych [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

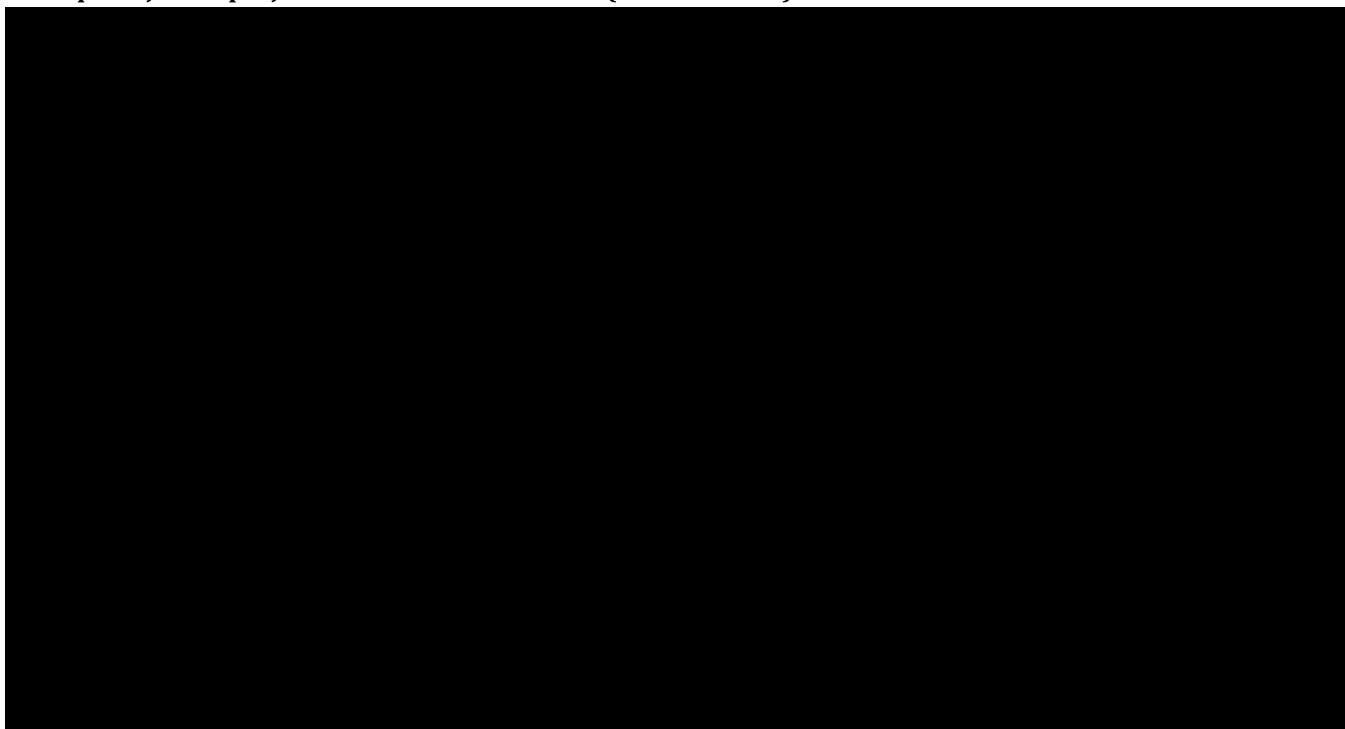
Największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariantcie 1B, zgodnie z którym długość terapii przyjęto w oparciu o czas do progresji radiologicznej w docelowej populacji chorych [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Najmniejszy wpływ na oszacowania miało odchylenie o 20% kosztów oszacowanych w oparciu o opinie ekspertów (koszty kwalifikacji do leczenia, koszty diagnostyki podczas leczenia prednizonem oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych) – zmiana o 0,2% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Tab. 43. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości (wariant z RSS).



Ryc. 15. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości (wariant z RSS).



3.9.2 Analiza uzupełniająca (wariant bez RSS)

Liczbę chorych w analizie podstawowej oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych prednizonem wyniosą 1,8 mln PLN i 1,9 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych abirateronem w skojarzeniu z prednizonem wyniosą 179,5 mln PLN i 192,1 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu abirateronu (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio 174,5 mln PLN i 186,7 mln PLN (97% kosztów całkowitych).

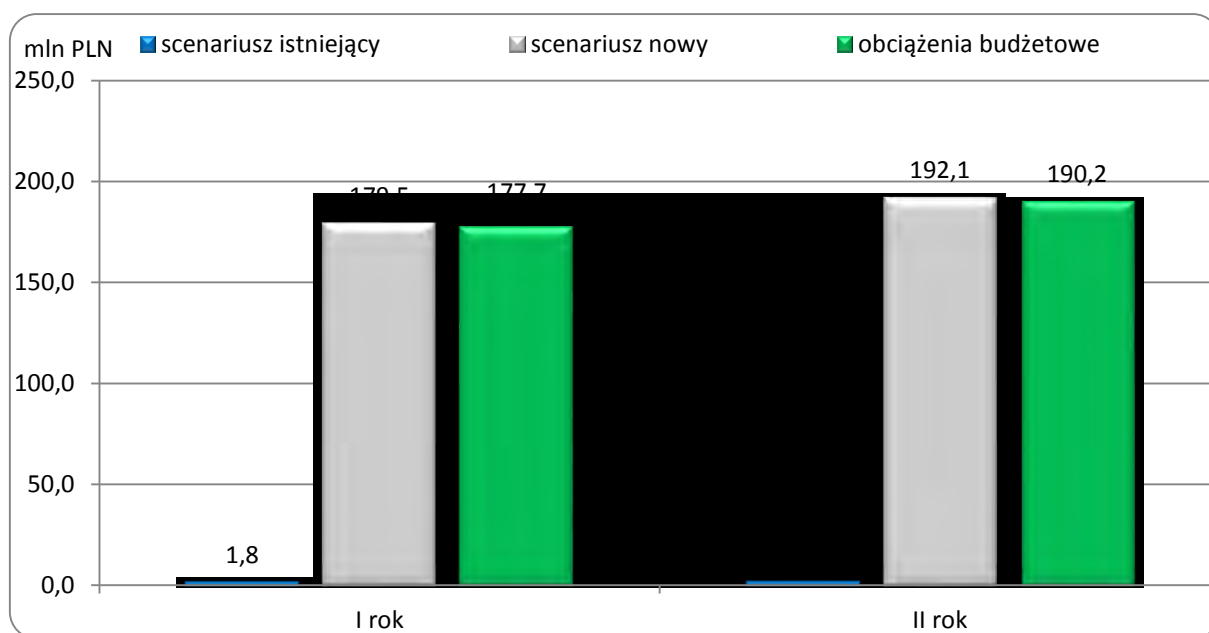
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania abirateronu w analizowanym wskazaniu wyniosą 177,7 mln PLN i 190,2 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy. Dodatkowe obciążenia budżetowe głównie wynikają z wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej, jaką jest abirateron (abirateron + prednizon vs prednizon).

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 44. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza uzupełniająca (wariant bez RSS).

| | I rok | II rok |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|
| SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY | | |
| abirateron, PLN | 0 | 0 |
| prednizon, PLN | 296 373 | 317 151 |
| kwalifikacja, PLN | 470 216 | 504 560 |
| podanie, PLN | 0 | 0 |
| diagnostyka, PLN | 945 679 | 1 014 751 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 41 311 | 44 329 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | 1 753 579 | 1 880 791 |
| SCENARIUSZ NOWY | | |
| abirateron, PLN | 174 509 949 | 186 744 482 |
| prednizon, PLN | 296 373 | 317 151 |
| kwalifikacja, PLN | 657 704 | 705 743 |
| podanie, PLN | 1 451 392 | 1 557 401 |
| diagnostyka, PLN | 2 466 954 | 2 647 140 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 89 551 | 96 092 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | 179 471 924 | 192 068 009 |
| RÓŻNICA, PLN | 177 718 345 | 190 187 218 |

Ryc. 16. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza uzupełniająca (wariant bez RSS).



3.9.2.1 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

Liczbę chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, natomiast w scenariuszu maksymalnym – odpowiednio [REDACTED]

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania abirateronu w docelowej populacji chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na 148,1 mln PLN i 158,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania abirateronu w docelowej populacji chorych w scenariuszu maksymalnym oszacowano na 207,3 mln PLN i 222,0 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

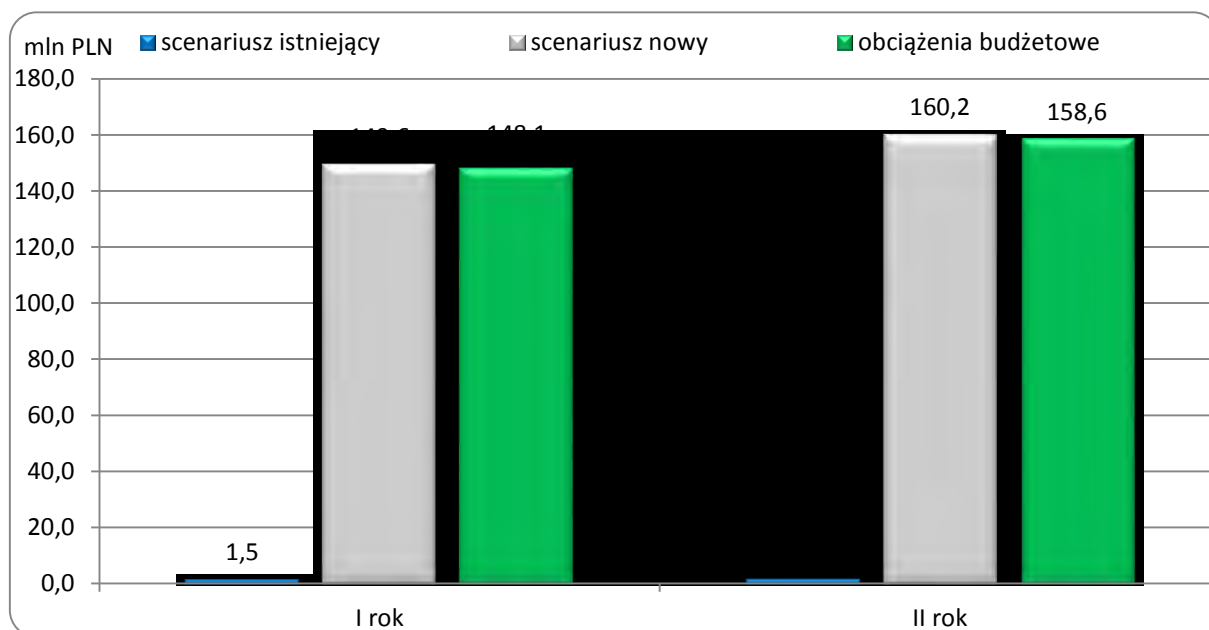
Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 17% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 45. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny (wariant bez RSS).

| | I rok | II rok |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|
| SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY | | |
| abirateron, PLN | 0 | 0 |
| prednizon, PLN | 247 030 | 264 451 |
| kwalfikacja, PLN | 391 931 | 420 720 |
| podanie, PLN | 0 | 0 |
| diagnostyka, PLN | 788 235 | 846 134 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 34 433 | 36 963 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | 1 461 630 | 1 568 267 |
| SCENARIUSZ NOWY | | |
| abirateron, PLN | 145 456 198 | 155 713 868 |
| prednizon, PLN | 247 030 | 264 451 |
| kwalfikacja, PLN | 548 204 | 588 472 |
| podanie, PLN | 1 209 753 | 1 298 614 |
| diagnostyka, PLN | 2 056 237 | 2 207 275 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 74 642 | 80 125 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | 149 592 065 | 160 152 804 |
| RÓŻNICA, PLN | 148 130 436 | 158 584 537 |

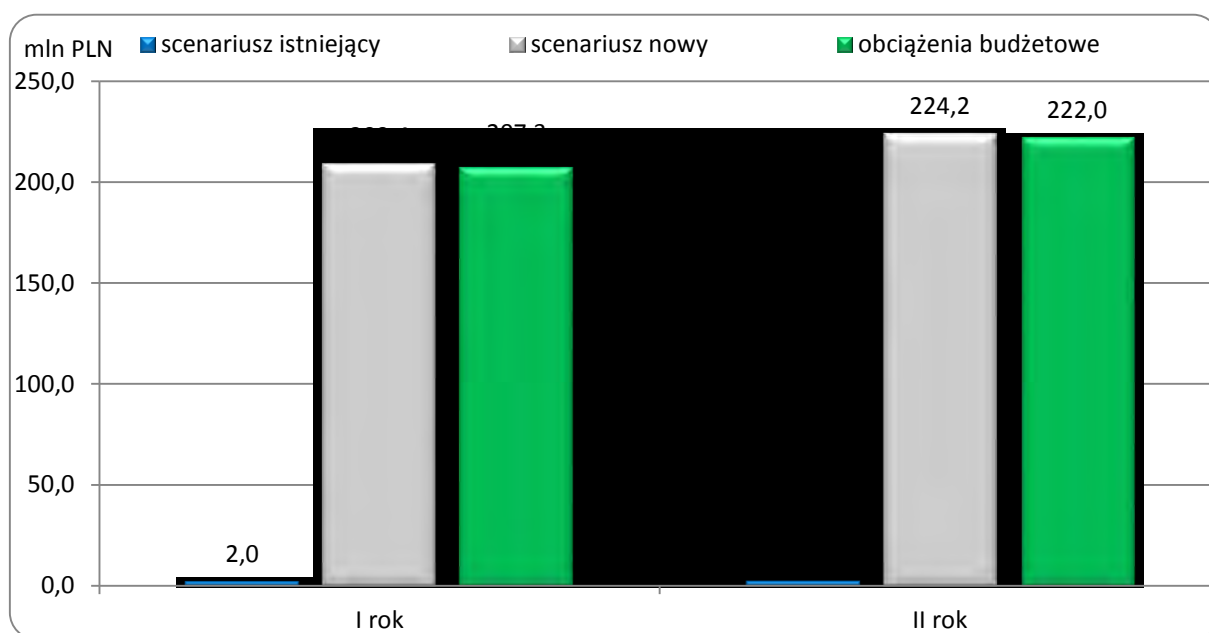
Ryc. 17. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny (wariant bez RSS).



Tab. 46. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).

| | I rok | II rok |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|
| SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY | | |
| abirateron, PLN | 0 | 0 |
| prednizon, PLN | 345 715 | 370 168 |
| kwalifikacja, PLN | 548 501 | 588 906 |
| podanie, PLN | 0 | 0 |
| diagnostyka, PLN | 1 103 123 | 1 184 384 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 48 189 | 51 739 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | 2 045 528 | 2 195 197 |
| SCENARIUSZ NOWY | | |
| abirateron, PLN | 203 563 700 | 217 962 029 |
| prednizon, PLN | 345 715 | 370 168 |
| kwalifikacja, PLN | 767 204 | 823 720 |
| podanie, PLN | 1 693 031 | 1 817 747 |
| diagnostyka, PLN | 2 877 672 | 3 089 655 |
| zdarzenia niepożądane, PLN | 104 460 | 112 155 |
| ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN | 209 351 782 | 224 175 474 |
| RÓŻNICA, PLN | 207 306 254 | 221 980 277 |

Ryc. 18. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).



3.9.2.2 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów – opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.6.6. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania abirateronu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Największy wpływ na oszacowania miała zmiana długości terapii.

Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariantcie 1A, zgodnie z którym długość terapii przyjęto w oparciu o czas do progresji PSA w docelowej populacji chorych [redacted] 165,6 mln PLN i 177,2 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

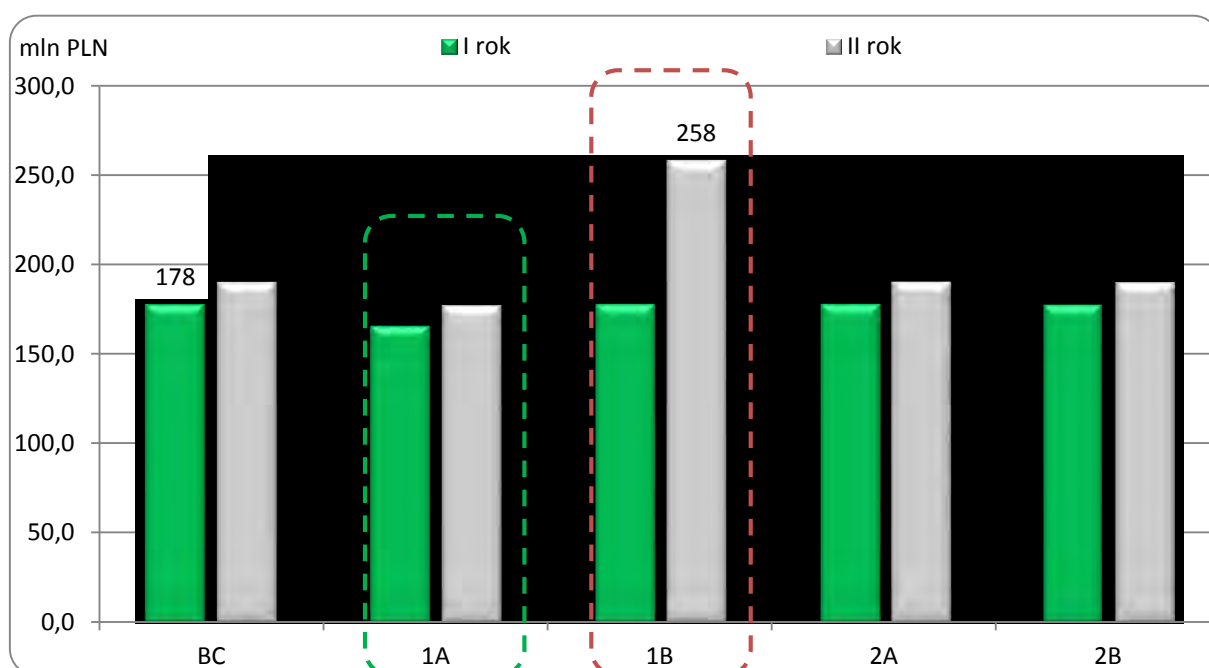
Największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariantcie 1B, zgodnie z którym długość terapii przyjęto w oparciu o czas do progresji radiologicznej w docelowej populacji chorych [redacted] 177,9 mln PLN (brak różnicy w porównaniu do analizy podstawowej) i 258,4 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Najmniejszy wpływ na oszacowania miało odchylenie o 20% kosztów oszacowanych w oparciu o opinie ekspertów (koszty kwalifikacji do leczenia, koszty diagnostyki podczas leczenia prednizonem oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych) – zmiana o 0,1% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Tab. 47. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości (wariant bez RSS).

| Scenariusz | I rok, PLN | Zmiana vs BC | II rok, PLN | Zmiana vs BC |
|------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------|
| BC | 177 718 345 | - | 190 187 218 | - |
| 1A | 165 600 116 | -6,8% | 177 218 868 | -6,8% |
| 1B | 177 866 128 | 0,1% | 258 437 519 | 35,9% |
| 2A | 177 860 335 | 0,1% | 190 339 579 | 0,1% |
| 2B | 177 576 355 | -0,1% | 190 034 857 | -0,1% |

Ryc. 19. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości (wariant bez RSS).



4 Analiza racjonalizacyjna

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122 poz. 696), analiza racjonalizacyjna powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.³ Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona, związane jest z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazała wzrost kosztów refundacji, w związku z czym przedstawiono analizę racjonalizacyjną (patrz osobny dokument: ██████████ ██████████ (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Warszawa, wrzesień 2015.

5 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych abirateronu w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie włączenie analizowanego wskazania do grupy limitowej 1121.0 Octan abirateronu oraz utworzenie nowego programu lekowego. Podobnie, jak w przypadku innych programów, związane to będzie z nałożeniem na podmioty świadczące ten rodzaj terapii wymogu raportowania danych i będzie dawać możliwość szczegółowego monitorowania chorych oraz zużycia zasobów.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem abirateronu, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

Nie uwzględniono kosztów niemedyycznych i pośrednich, ze względu na wiek chorych (RGK rozpoznaje się zwykle po 65. rż.) i analizowany stan kliniczny (zawansowana choroba), tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, wśród chorych włączonych do badania klinicznego COU-AA-302, niecałe 27% stanowili chorzy w wieku <65 rż. (mediana wieku wyniosła 70 lat w grupie otrzymujących prednizon w monoterapii oraz 71 lat w grupie otrzymujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem).¹⁹

Treść nowego programu lekowego jest zbliżona do programu B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” - można zakładać, że realizacja nowego programu będzie odbywać się w tych samych ośrodkach, w związku z czym wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych będzie pomijanie mały.

6 Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowane jest udostępnienie abirateronu w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynikiem <8 punktów wg skali Gleasona.

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania abirateronu w analizowanym wskazaniu.

Jak każde leczenie, również terapia abirateronem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.¹⁰

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Poprzez wprowadzenie finansowania abirateronu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający ze zwiększonego dostępu do nowoczesnej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) opcji terapeutycznej oraz możliwości wyboru terapii, która będzie stanowić alternatywę dla aktualnie refundowanego, mniej skutecznego prednizonu.

Proponowana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej opcji terapeutycznej.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.¹⁰ Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania abirateronu, co jest zgodne z wynikami analizy klinicznej.⁴ Jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

W aneksie przedstawiono zestawienie możliwego wpływu wprowadzenia refundacji abirateronu na kwestie etyczne i społeczne wskazane w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM).¹⁷

7 Dyskusja i ograniczenia

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynikiem <8 punktów wg skali Gleasona.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (współpłacenie za prednizon, leki stosowane podczas kwalifikacji do leczenia, diagnostyki i w leczeniu zdarzeń niepożądanych).

W oszacowaniu docelowej populacji chorych wykorzystano opinie ekspertów przedstawione w analizach AOTMiT dla enzalutamidu^{5,6} i abirateronu⁷ oraz określono wzrost zachorowalności na nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w kolejnych latach rejestrowany w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie na poziomie 7,4%. Zgodnie z wynikami badania COU-AA-302 (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę) przyjęto, że ████████ pacjentów spełni dodatkowe kryteria, tj. stopień sprawności 0 wg ECOG oraz wynik < 8 punktów wg skali Gleasona. Przyjęto konserwatywne założenie, zgodnie z którym wszyscy potencjalni pacjenci rozpoczną terapię abirateronem w skojarzeniu z prednizonem po wprowadzeniu finansowania abirateronu.

Parametry dotyczące zużycia zasobów w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami określono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród dwóch polskich ekspertów klinicznych, z doświadczeniem w leczeniu raka gruczołu krokowego. Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów, w tym oszacowanie zużycia zasobów, daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej.

Wyniki przedstawiono w postaci całkowitych wydatków związanych z obecnym stosowaniem prednizonu (scenariusz istniejący) oraz spodziewanych wydatków związanych z wprowadzeniem finansowania abirateronu (scenariusz nowy; chorzy leczeni abirateronem w skojarzeniu z prednizonem). Zgodnie z opinią ekspertów oraz wytycznymi EAU 2015¹ supresja androgenowa prowadzona jest do końca życia bez względu na stosowane leczenie, w związku z czym uznano, że koszty kontynuacji hormonoterapii nie różnicują analizowanych scenariuszy, szczególnie w przyjętym 2-letnim horyzoncie analizy.

Ze względu na brak wytycznych dotyczących ponownego zastosowania abirateronu po chemioterapii docetakselem oraz brak danych dotyczących sekwencyjności terapii, w

analizie nie uwzględniono ewentualnego zmniejszenia zużycia abirateronu w drugim wskazaniu refundacyjnym, tj. w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel, tym samym nie analizowano II i kolejnych linii chemioterapii. Upraszczające założenie, które nie uwzględnia rezygnacji z abirateronu stosowanego po docetakselu jest podejściem bardzo konserwatywnym i bezpiecznym z perspektywy budżetu płatnika.

Mając na uwadze założenie, zgodnie z którym wszyscy chorzy leczeni prednizonem zmienią terapię na abirateron w skojarzeniu z prednizonem oraz 2-letni okres obowiązywania decyzji refundacyjnej w analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, zakładając, że będzie wystarczający do określenia zachowania rynku w przypadku wprowadzenia finansowania abirateronu w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej i zakontraktowania programu, jako realistyczny termin wprowadzenia programu przyjęto początek 2016 roku. Rozważany horyzont obejmuje zatem okres od początku stycznia 2016 r. do końca grudnia 2017 roku.

W analizie podstawowej przyjęto, że terapia abirateronem w skojarzeniu z prednizonem będzie trwała średnio [REDACTED], natomiast w analizie wrażliwości – [REDACTED] miesięcy. Przyjęto założenie, zgodnie z którym wszyscy chorzy rozpoczynają leczenie abirateronem od razu po wprowadzeniu finansowania leku, tj. zgodnie z przyjętym horyzontem analizy w styczniu 2016 r. i w przypadku drugiego wariantu analizy wrażliwości kontynuują terapię w 2017 r. przez 4,62 miesięcy. Dla prednizonu przyjęto taki sam czas trwania terapii, jak dla abirateronu w skojarzeniu z prednizonem.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia i podania substancji czynnych, jak również kosztów związanych z kwalifikacją do leczenia, diagnostyką oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych. Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich, ze względu na wiek chorych (RGK rozpoznaje się zwykle po 65. rż.) i analizowany stan kliniczny (zawansowana choroba), tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, wśród chorych włączonych do badania klinicznego COU-AA-302, niecałe 27% stanowili chorzy w wieku <65 rż. (mediana wieku wyniosła 70 lat w grupie otrzymujących prednizon w monoterapii oraz 71 lat w grupie otrzymujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem).¹⁹

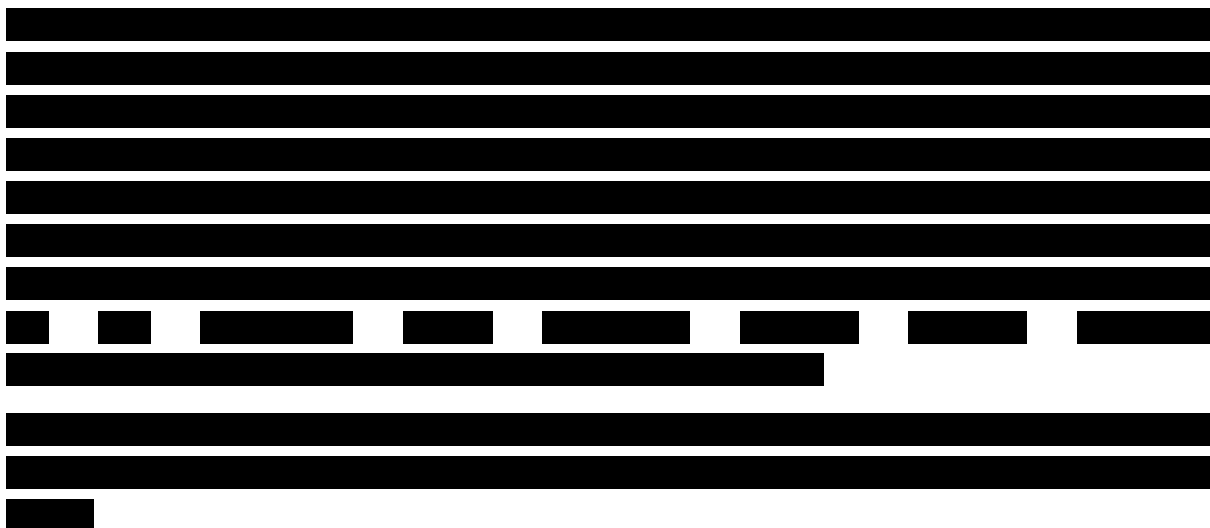
Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym. W praktyce klinicznej dawki mogą być zmniejszane lub pomijane ze względu na toksyczność leczenia. Założenie przyjęcia przez chorych wszystkich rekomendowanych dawek abirateronu i prednizonu (brak uwzględnienia zmniejszania dawki) oraz przyjęcia przez chorych wszystkich zaplanowanych dawek (brak uwzględnienia pominięcia dawki) po-

woduje przeszacowanie kosztów stosowania leków, a tym samym stanowi konserwatywne założenie analizy.

Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL),^{10,18} DDD wg WHO²⁰ oraz badaniem COU-AA-302.¹⁹ Długość terapii wyznaczono w oparciu o kryteria wyłączenia z programu leczenia abirateronem² oraz wyniki badania COU-AA-302.⁴

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla abirateronu finansowanego obecnie w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” w populacji dorosłych mężczyzn z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaxel (grupa limitowa: 1121.0, Octan abirateronu) oraz utworzenie nowego programu lekowego.

Urzędową cenę zbytu abirateronu (Zytiga, tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) we wnioskowanym wskazaniu przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy na poziomie 14 644,80 PLN (cena zbytu netto: 13 560,00 PLN). Cena hurtowa brutto wyniosła 15 377,04 PLN/opak.²



Udział w rynku poszczególnych preparatów prednizonu przyjęto zgodnie z komunikatem DGL za 2014 rok.¹⁴ Należy zauważyć, że zmiana udziałów poszczególnych preparatów prednizonu oszacowanych na podstawie komunikatów DGL publikowanych w kolejnych miesiącach będzie miała pomijalnie mały wpływ na wyniki analizy.

Koszty podania leków i diagnostyki podczas leczenia za pomocą abirateronu w skojarzeniu z prednizonem przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. Koszty kwalifikacji do leczenia, diagnostyki (w tym podania) podczas leczenia prednizonem oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej.²¹

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu docelowej populacji

chorych jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Główną składową kosztów całkowitych terapii w scenariuszu nowym stanowi koszt zakupu leków – koszt zakupu abirateronu w wariacie z RSS i bez RSS stanowi odpowiednio 95% i 97% kosztów całkowitych związanych z finansowaniem terapii abirateronem w skojarzeniu z prednizonem.

W analizie podstawowej (wariant z RSS) przewidywane dodatkowe obciążenia budżetowe, które poniesie NFZ w związku z wprowadzeniem finansowania abirateronu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Mając na uwadze założenie, że wszyscy chorzy dotychczas leczeni prednizonem zmieniają terapię na abirateron w skojarzeniu z prednizonem oraz potencjalne wprowadzenie finansowania enzalutamidu można uznać, że wskazane dodatkowe wydatki są maksymalne.

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 17% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności głównych parametrów, jakimi są długość terapii oraz koszty oszacowane w oparciu o opinie ekspertów (tj. koszty kwalifikacji do leczenia, koszty diagnostyki (w tym podania) podczas leczenia prednizonem oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych) przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Największy wpływ na oszacowania miała zmiana długości terapii. Największe dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS uzyskano w wariacie, zgodnie z którym długość terapii przyjęto w oparciu o czas do progresji radiologicznej w docelowej populacji chorych [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy. Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS uzyskano w wariacie, zgodnie z którym długość terapii przyjęto w oparciu o czas do progresji PSA w docelowej populacji chorych [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Najmniejszy wpływ na oszacowania miało odchylenie o 20% kosztów oszacowanych w oparciu o opinie ekspertów (koszty kwalifikacji do leczenia, koszty diagnostyki podczas leczenia prednizonem oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych) – zmiana o 0,1-0,2% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Pomimo niepewności oszacowań, wyniki wszystkich wariantów są zgodne i wskazują na dodatkowe obciążenia dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla abirateronu w ramach programu lekowego.

Ścisłe określone warunki kwalifikacji pacjentów do programu lekowego ograniczą dostępność leku, jednak dostęp ten z pewnością będzie większy niż dotychczas. Zwiększony dostęp oraz możliwość wyboru terapii spowodują wzrost poziomu satysfakcji pacjentów. Wprowadzenie finansowania abirateronu będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej opcji terapeutycznej.

Należy podkreślić, że celem zawężenia populacji jest umożliwienie dostępu do terapii chorym, którzy odniosą najwięcej korzyści z zastosowanego leczenia przy jednoczesnym uwzględnieniu istotnych ograniczeń budżetowych płatnika.

8 Podsumowanie i wnioski

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona w perspektywie 2 kolejnych lat.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy z perspektywy NFZ z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka (RSS). Wariant z RSS stanowi analizę podstawową w niniejszym opracowaniu, ponieważ RSS stanowi integralną część pozytywnej decyzji refundacyjnej.

W analizie podstawowej liczebność docelowej populacji chorych oszacowano na [REDACTED] chorych odpowiednio w I i II roku analizy.

- Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu istniejącym oszacowano na 2,1 mln PLN i 2,4 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.
- Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu nowym oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.
 - Koszt zakupu abirateronu (substancji czynnej) wyniesie [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I i II roku finansowania [REDACTED] k [REDACTED]
- Prognozowane dodatkowe wydatki związane z wprowadzeniem finansowania abirateronu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.
- Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 6% w porównaniu do scenariusza podstawowego.
- Największy wpływ na oszacowania miała zmiana długości terapii. Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariancie, zgodnie z którym długość terapii przyjęto w oparciu o czas do progresji PSA w docelowej populacji chorych [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy. Największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariancie, zgodnie z którym długość terapii przyjęto w oparciu o czas do progresji radiologicznej w docelowej populacji chorych [REDACTED] PLN odpowiednio w I i II roku analizy.
- Najmniejszy wpływ na oszacowania miało odchylenie o 20% kosztów oszacowanych w oparciu o opinie ekspertów (koszty kwalifikacji do leczenia, koszty diagnostyki podczas leczenia prednizonem oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych) – zmiana o 0,2% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Finansowanie abirateronu w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej), m.in. zwiększającej długość życia, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „*Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych*”.

Prezentowane wyniki analizy przedstawiają konsekwencje finansowe leczenia ściśle określonej populacji chorych, u których terapia może być uznana za priorytet w ramach ograniczonych środków budżetowych NFZ.

Wprowadzenie finansowania abirateronu w analizowanej populacji chorych będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej opcji terapeutycznej.

9 Aneks

9.1 Aspekty etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak - w ramach populacji docelowej.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Dostęp do technologii lekowej ograniczony będzie do dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona. Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Proponowana technologia jest skierowana do dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona. Dostępne są inne technologie alternatywne (m.in. prednizon w monoterapii).

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez ułatwiony dostęp (ze względów finansowych) do nowoczesnej, skutecznej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian. Wprowadzenie finansowania abirateronu w analizowanym wskazaniu wymaga rozszerzenia wskazań refundacyjnych oraz utworzenie nowego programu lekowego.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Tak. Zgodnie z Art. 6.1. na podstawie Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, „*pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.*”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

9.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ⁹

| Nr | Analiza wpływu na budżet | Rozdział | Komentarz |
|----|--|------------------------------------|--|
| 1 | Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji: obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, | 3.2.1 | tak |
| | docelowej, wskazanej we wniosku, | 3.2.2 | tak |
| | w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? | 3.2.3 | tak |
| 2 | Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją? | 3.2.4 | tak |
| 3 | Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje? | 3.7 | tak; brak refundacji wnioskowanej technologii w analizowanym wskaźniku |
| 4 | Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją? | 3.8, 3.9 | tak - sc. istniejący w kolejnych latach |
| 5 | Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją? | 3.8, 3.9 | tak - sc. nowy w kolejnych latach |
| 6 | Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii? | 3.8, 3.9 | tak - różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym |
| 7 | Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 26? | 3.8.1.1, 3.8.2.1, 3.9.1.1, 3.9.2.1 | tak |
| 8 | Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań? | 3.2, 3.5, 3.6.7 | tak |
| 9 | Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu? | 2, 3.6.7 | tak |

| Nr | Analiza wpływu na budżet | Rozdział | Komentarz |
|----|---|----------------------------------|----------------|
| 10 | Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy? | - | dołączony |
| 11 | Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)? | 3.4 | tak |
| 12 | Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji? | 3.2, 3.5, 3.8, 3.9 | tak |
| 13 | Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane? | - | nie dotyczy |
| 14 | Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? | 3.8.1, 3.9.1 3.8.2, 3.9.2 | tak tak |
| 15 | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych? | - | nie dotyczy |
| 16 | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych? Ogólne adnotacje | 2 | tak |
| 17 | Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej wykorzystanej publikacji, wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? | Piśmiennictwo W tekście | tak tak |

Spis tabel

| | |
|---|----|
| Tab. 1. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO..... | 13 |
| Tab. 2. Ceny preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD)..... | 14 |
| Tab. 3. Wysokość refundacji preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) – wariant bez RSS. | 15 |
| Tab. 4. Wysokość refundacji preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) – wariant z RSS. | 15 |
| Tab. 5. Oszacowania liczby zgonów z powodu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o obserwacje za okres 1999-2012..... | 17 |
| Tab. 6. Oszacowania liczby zgonów z powodu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o obserwacje za okres 1999-2012..... | 18 |
| Tab. 7. Wzrost zachorowalności na nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w kolejnych latach – dane KRN za lata 1999-2012..... | 20 |
| Tab. 8. Roczna liczebność populacji dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie w Polsce..... | 21 |
| Tab. 9. Odsetek pacjentów z populacji docelowej w badaniu COU-AA-302. | 21 |
| Tab. 10. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku. | 21 |
| Tab. 11. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. | 22 |
| Tab. 12. Populacja – podsumowanie oszacowań. | 23 |
| Tab. 13. Liczba chorych leczonych prednizonem w scenariuszu istniejącym..... | 25 |
| Tab. 14. Liczba chorych leczonych abirateronem w skojarzeniu z prednizonem w scenariuszu nowym. | 26 |
| Tab. 15. Czas do progresji choroby u pacjentów leczonych abirateronem w skojarzeniu z prednizonem (populacja docelowa, badanie COU-AA-302, analiza końcowa). | 29 |
| Tab. 16. Dawkowanie leków..... | 30 |
| Tab. 17. Wysokość refundacji preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) – wariant bez RSS. | 31 |
| Tab. 18. Wysokość refundacji preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) – wariant z RSS. | 31 |
| Tab. 19. Dzienny koszt terapii preparatem Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD). | 32 |
| Tab. 20. Preparaty prednizonu w finansowane w leczeniu nowotworów złośliwych..... | 33 |
| Tab. 21. Średni dzienny koszt leczenia prednizonem nowotworów złośliwych..... | 33 |
| Tab. 22. Koszt jednorazowy kwalifikacji do leczenia..... | 34 |
| Tab. 23. Koszty jednostkowe związane z podaniem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem..... | 34 |
| Tab. 24. Miesięczny koszt podania leków..... | 35 |
| Tab. 25. Koszty jednostkowe związane z diagnostyką podczas leczenia abirateronem w skojarzeniu z prednizonem w ramach programu lekowego..... | 35 |
| Tab. 26. Miesięczny koszt diagnostyki..... | 36 |
| Tab. 27. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych..... | 36 |

| | |
|---|----|
| Tab. 28. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 1 pacjenta. | 37 |
| Tab. 29. Analiza wrażliwości – założenia scenariuszy..... | 38 |
| Tab. 30. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji. | 41 |
| Tab. 31. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. | 43 |
| Tab. 32. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza podstawowa (wariant z RSS). | 45 |
| Tab. 33. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz minimalny (wariant z RSS). | 46 |
| Tab. 34. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz maksymalny (wariant z RSS). | 47 |
| Tab. 35. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant z RSS). | 49 |
| Tab. 36. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza uzupełniająca (wariant bez RSS). | 50 |
| Tab. 37. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz minimalny (wariant bez RSS). | 52 |
| Tab. 38. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS). | 53 |
| Tab. 39. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości (wariant bez RSS). | 54 |
| Tab. 40. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza podstawowa (wariant z RSS). | 56 |
| Tab. 41. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny (wariant z RSS). | 58 |
| Tab. 42. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny (wariant z RSS). | 59 |
| Tab. 43. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości (wariant z RSS). | 60 |
| Tab. 44. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza uzupełniająca (wariant bez RSS). | 62 |
| Tab. 45. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny (wariant bez RSS). | 63 |
| Tab. 46. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny (wariant bez RSS). | 64 |
| Tab. 47. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości (wariant bez RSS). | 66 |

Spis rycin

| | |
|--|----|
| Ryc. 1. Liczba zgonów z powodu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w latach 1999-2012 w Polsce oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2013-2017..... | 19 |
| Ryc. 2. Liczba chorych leczonych prednizonem w scenariuszu istniejącym..... | 26 |
| Ryc. 3. Liczba chorych leczonych abirateronem w skojarzeniu z prednizonem w scenariuszu nowym. | 27 |
| Ryc. 4. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza podstawowa (wariant z RSS). | 45 |
| Ryc. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz minimalny (wariant z RSS). | 47 |
| Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz maksymalny (wariant z RSS). | 48 |
| Ryc. 7. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza wrażliwości (wariant z RSS). | 49 |
| Ryc. 8. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza uzupełniająca (wariant bez RSS). | 51 |
| Ryc. 9. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz minimalny (wariant bez RSS). | 52 |
| Ryc. 10. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS). | 53 |
| Ryc. 11. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza wrażliwości (wariant bez RSS). | 55 |
| Ryc. 12. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza podstawowa (wariant z RSS). | 57 |
| Ryc. 13. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - scenariusz minimalny (wariant z RSS). | 58 |
| Ryc. 14. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - scenariusz maksymalny (wariant z RSS). | 59 |
| Ryc. 15. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza wrażliwości (wariant z RSS). | 61 |
| Ryc. 16. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza uzupełniająca (wariant bez RSS). | 62 |
| Ryc. 17. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - scenariusz minimalny (wariant bez RSS). | 64 |
| Ryc. 18. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS). | 65 |
| Ryc. 19. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza wrażliwości (wariant bez RSS). | 66 |

Piśmiennictwo

¹ Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, Cornford P, Culine S, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegler T. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2015.

² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r.

³ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zmianami). <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 24.08.2015 r.].

⁴ ██████████ (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza kliniczna. Warszawa, wrzesień 2015.

⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C 61)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4351-27/2015. Data ukończenia: 31.07.2015 r.

⁶ Głowacki Piotr. Astellas Pharma Sp. z o.o. Uwagi do Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTMiT-OT-4351-27/2015.

⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-431-6/2013. Warszawa, kwiecień 2013.

⁸ Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp 24.08.2015 r.].

⁹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refunda-

cją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

¹⁰ European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Zytiga. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf [dostęp 24.08.2015 r.].

¹¹ GRETL wersja 1.10.1. <http://www.kufel.torun.pl/> [dostęp 24.08.2015 r.].

¹² Komunikat DGL z 27.05.2015 r. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - luty 2014). <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6146.html> [dostęp 24.08.2015 r.].

¹³ Komunikat DGL z 30.06.2015 r. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - marzec 2014). <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6198.html> [dostęp 24.08.2015 r.].

¹⁴ Komunikat DGL z 24.06.2015 r. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - grudzień 2014). <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6698.html> [dostęp 24.08.2015 r.].

¹⁵ Komunikat DGL z 29.08.2015 r. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - maj 2014). <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-maj-2014-r-,6272.html> [dostęp 24.08.2015 r.].

¹⁶ Komunikat DGL z 24.08.2015 r. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - maj 2015). <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6733.html> [dostęp 24.08.2015 r.].

¹⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf [dostęp 24.08.2015 r.].

¹⁸ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Charakterystyka Produktu Leczniczego: Encorton. http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf [dostęp 24.08.2015 r.].

¹⁹ Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ, Carles J, Flaig TW, Taplin ME, Higano CS, de Souza P, de Bono JS, Grif-

fin TW, De Porre P, Yu MK, Park YC, Li J, Kheoh T, Naini V, Molina A, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):152-60.

²⁰ WHO ATC/DDD Index 2015. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp 24.08.2015 r.].

²¹ Budka K, Pawęska J, Marszałek D, Wrona W, Niewada M. Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza ekonomiczna. Warszawa, wrzesień 2015.