

# Analiza Ekonomiczna

## Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów,  
z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

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

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 26 czerwca 2019 r.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego  
bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie .....	8
ANALIZA EKONOMICZNA .....	12
1 Cel analizy.....	13
2 Problem decyzyjny .....	13
2.1 Populacja .....	13
2.2 Oceniana interwencja .....	15
2.3 Komparatory .....	15
2.4 Efekty zdrowotne.....	16
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Erleada i wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	17
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	21
3.1 Metodyka.....	21
3.1.1 Cel .....	21
3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	21
3.1.3 Źródła danych wtórnych.....	21
3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych .....	22
3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	23
3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	25
4 Metodyka analizy ekonomicznej .....	26
4.1 Strategia analityczna.....	26
4.2 Technika analityczna.....	27
4.3 Perspektywa analizy.....	28
4.4 Horyzont czasowy .....	28
4.5 Długość cyklu modelu .....	29
4.6 Dyskontowanie .....	29
4.7 Opis modelu ekonomicznego .....	29
4.8 Parametry i źródła danych w modelu .....	31
4.8.1 Badanie <i>SPARTAN</i> .....	34
4.8.2 Badanie <i>COU-AA-302</i> .....	41

4.9	Parametry skuteczności klinicznej porównywanych interwencji (APA+ADT; ADT) .....	41
4.9.1	Modelowanie przeżycia wolnego od przerzutów (MFS).....	42
4.9.2	Modelowanie przeżycia całkowitego (OS).....	45
4.10	Użyteczności stanów zdrowia.....	50
4.10.1	Przegląd systematyczny użyteczności .....	50
4.10.2	Użyteczności przyjęte w modelu.....	57
4.11	Analiza kosztów .....	60
4.11.1	Koszty ocenianych interwencji.....	60
4.11.1.1	Erleada (apalutamid).....	60
4.11.1.2	Terapia deprywacji androgenowej (ADT).....	63
4.11.2	Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia nmCRPC .....	67
4.11.3	Koszty zdarzeń niepożądanych .....	69
4.11.4	Koszty dalszych linii leczenia (aktywne leczenie mCRPC) .....	70
4.11.5	Koszty monitorowania w mCRPC .....	75
4.11.6	Koszty opieki terminalnej.....	75
4.12	Walidacja modelu.....	76
4.12.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	77
4.12.2	Walidacja konwergencji .....	77
4.12.3	Walidacja zewnętrzna .....	77
4.13	Zestawienie parametrów modelu .....	79
4.13.1	Analiza podstawowa .....	79
4.13.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	82
4.13.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	84
5	Wyniki analizy podstawowej .....	86
5.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	86
5.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności.....	87
5.3	Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa) .....	87
6	Wyniki analizy wrażliwości .....	88
6.1	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (AW) .....	88
6.2	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA).....	94
7	Ograniczenia analizy.....	99
8	Dyskusja .....	100

---

9	Wnioski końcowe .....	102
10	Załączniki.....	104
10.1	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	104
10.2	Modelowanie przeżycia całkowitego (OS) na podstawie badania SPARTAN – scenariusz AW 104	
10.3	Modelowanie przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów z mCRPC.....	107
	Spis Tabel .....	111
	Spis Wykresów .....	113
	Piśmiennictwo .....	114

## Wykaz skrótów

ABI	Abirateron
ACER	Średni współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Average Cost-Effectiveness Ratio</i> )
ADT	Terapia deprivacji androgenów (z ang. <i>Androgen Deprivation Therapy</i> )
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike Information Criterion</i> )
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	Apalutamid
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
bd.	Brak danych
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (z ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> )
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
CRPC	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i> )
CTH	Chemioterapia
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ENZ	Enzalutamid
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
GnRH	Gonadoliberyna, "hormon uwalniający gonadotropinę" (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i> )
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
LY	Lata życia (z ang. <i>Life Years</i> )
mCRPC	Przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> )
MFS	Przeżycie wolne od przerzutów (z ang. <i>Metastasis-Free Survival</i> )

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
nmCRPC	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację bez przerzutów odległych (z ang. <i>Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer</i> )
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i> )
PBO	Placebo
PFS	Przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPP+P	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (świadczeniobiorcy)
PSA	Swoisty antygen sterczowy (z ang. <i>Prostate-Specific Antigen</i> )
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> )
PSADT	Czas do podwojenia stężenia PSA (z ang. <i>PSA Doubling Time</i> )
PSM	model podzielonego przeżycia (z ang. <i>partitioned survival model</i> ),
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. <i>Relative Dose Intensity</i> )
rPFS	Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (z ang. <i>Radiographic Progression-Free Survival</i> )
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
TTNT	Czas do wprowadzenia nowego leczenia (z ang. <i>Time To New Treatment</i> )
TTTD	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>Time To Treatment Discontinuation</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej stosowania apalutamidu (produkt leczniczy Erleada) w połączeniu z terapią deprivacji androgenowej (ADT) w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów apalutamidem (ICD-10 C61)”.

Analiza ekonomiczna jest załącznikiem wchodzącym – zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) – w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu ceny zbytu produktu leczniczego Erleada 60 mg, 120 tabletek powlekanych.

### Metodyka

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO.

Populację docelową dla ocenianej interwencji (Erleada) stanowią dorośli mężczyźni z rozpoznaniem nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (nmCRPC) z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów, zgodnie z precyzyjnymi kryteriami określonymi w zapisach programu lekowego (*Program Erleada 2019*).

Ocenianą interwencją jest apalutamid (produkt leczniczy Erleada) w dziennej dawce 240 mg (cztery tabletki po 60 mg), stosowany w połączeniu z terapią deprivacji androgenowej (ADT).

Uwzględniając wytyczne kliniczne, rzeczywistą praktykę oraz status refundacyjny leków w warunkach polskich, jako komparator dla rozważanej technologii w analizie ekonomicznej uwzględniono kontynuację terapii deprivacji androgenowej (ADT). W analizie ekonomicznej odstąpiono od oceny efektywności kosztów apalutamidu względem enzalutamidu, innego leku nowej generacji zarejestrowanego do stosowania w nmCRPC, gdyż na chwilę obecną nie jest on refundowany ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.

Analizę ekonomiczną produktu Erleada wykonano techniką kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). W modelu przyjęto horyzont dożywności oraz perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem globalnego modelu farmakoekonomicznego wnioskodawcy, ██████████ w programie Microsoft Excel® 2010. W modelu wyróżniono trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne: nmCRPC (oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez stwierdzonych radiologicznie przerzutów odległych), mCRPC (oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami) i zgon.

W modelu uwzględniono koszty leków stosowanych w nmCRPC (apalutamid; ADT), koszty podania / wydania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty wystąpienia



zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania choroby, koszty kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego po wystąpieniu przerzutów (mCRPC) oraz koszty opieki terminalnej.



Ceny jednostkowe leków refundowanych pochodzą z najbardziej aktualnych – w momencie przeprowadzenia analizy – danych NFZ i MZ: obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 maja 2019 r. (MZ 30/04/2019), komunikatu NFZ DGL o liczbie i wartości refundacji w 2019 roku (DGL 29/05/2019) oraz komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2019 r. (DGL 04/06/2019).

Kluczowym źródłem danych dotyczących efektywności klinicznej, użyteczności oraz czasu leczenia porównywanych interwencji było rejestracyjne badanie z randomizacją SPARTAN. Z badania SPARTAN wykorzystano w szczególności dane dotyczące przeżycia wolnego od przerzutów (MFS), które stanowiło główny punkt końcowy badania.

Dostępne dane OS z badania SPARTAN pochodzą z pierwszej analizy wstępnej (interim), przeprowadzonej równocześnie z ostateczną analizą MFS (data odcięcia danych: 19 maja

2017 r.); w momencie odcięcia danych OS, mediana okresu obserwacji dla OS wynosiła zaledwie 20,3 mies., przez co odsetki zgonów były niskie: zmarło 62 pacjentów w ramieniu apalutamidu (7,7%) oraz 42 pacjentów w ramieniu placebo (10%); w grupie apalutamidu nie osiągnięto mediany OS. Krótki horyzont obserwacji OS i w konsekwencji niewielkie liczby zaobserwowanych zdarzeń nie pozwalają na ocenę przeżycia i wiarygodną ekstrapolację wyników na horyzont dożywności. W związku z niekompletną oceną OS w badaniu SPARTAN, w analizie podstawowej przeżycie całkowite po wystąpieniu przerzutów modelowano w oparciu o badanie RCT dla populacji pacjentów z mCRPC leczonych abirateronem lub placebo przed zastosowaniem chemioterapii (badanie COU-AA-302). Modelowanie OS i MFS przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do danych indywidualnych pacjentów z badań RCT, a wyboru podstawowych krzywych dokonano w oparciu o kryteria statystyczne (AIC), wizualną ocenę krzywych oraz zasadność biologiczną długookresowych projekcji przeżycia.

Użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej pochodziły z badań RCT: SPARTAN (dla stanu nmCRPC), COU-AA-302 i COU-AA-301 (dla stanu mCRPC).

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). W celu porównania wyników niniejszej analizy z innymi opracowaniami, wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania apalutamidu we wskazaniu leczenia nmCRPC.

W opracowaniu uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMiT 2016) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012).

## Wyniki

### Analiza podstawowa

Koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość w wyniku dodania apalutamidu do terapii deprywacji androgenów (ADT) wynosi z perspektywy płatnika publicznego:

[REDACTED]

- 288 246 zł w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego Erleada

[REDACTED]

Dodanie apalutamidu do standardu leczenia nmCRPC prowadzi do uzyskania 2,20 dodatkowych lat życia oraz 1,88 dodatkowych QALY (wartości dyskontowane, w przeliczeniu na jednego leczonego). Dodatkowy koszt przypadający na jednego leczonego apalutamidem w horyzoncie dożywotnym wynosi [REDACTED] [REDACTED] oraz 541 tys. zł w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Cena zbytu netto, przy której koszt dodatkowego QALY znajduje się na progu opłacalności przyjętego na poziomie trzykrotności PKB per capita (139 953 zł), oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED]

### Analiza wrażliwości

W każdym wariantcie deterministycznej AW dodanie apalutamidu do ADT pozostawało strategią bardziej kosztowną i bardziej skuteczną od komparatora.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie bez uwzględnienia RSS nie zaobserwowano zmiany wnioskowania z analizy podstawowej w żadnym wariantcie AW – koszt dodatkowego QALY przekraczał wartość ustawowego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

W probabilistycznej analizie wrażliwości, prawdopodobieństwo efektywności kosztów strategii APA+ADT przy gotowości do zapłaty równej ustawowemu progowi opłacalności (139 953 zł/QALY) oszacowano na [REDACTED] w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz 1% w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

## Wnioski końcowe

Dodanie apalutamidu do terapii deprivacji androgenów (ADT), tj. aktualnego standardu leczenia dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla analizy użyteczności kosztów były najbardziej wrażliwe na parametry i założenia dotyczące modelowania przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od przerzutów (MFS).

Produkt leczniczy Erleada (apalutamid) stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego. Apalutamid stanowi selektywny inhibitor receptora androgenowego doprowadzając do zmniejszenia proliferacji komórek nowotworowych i apoptozy. Wg danych literaturowych apalutamid istotnie wydłuża czas przeżycia bez przerzutów (zmniejszenie ryzyka o 73%) oraz czas do progresji objawowej (zmniejszenie ryzyka o 55%), przy jednoczesnym wydłużeniu okresu przeżycia całkowitego (obserwacja niezakończona) u pacjentów z rozpoznaniem nmCRPC. Zastosowanie powyższej technologii u pacjentów z nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów odległych może istotnie wydłużyć czas przeżycia do rozwoju postaci przerzutowej, a tym samym wpłynąć na rokowanie i jakość życia tych chorych (*Saad 2018, Program Erleada 2019*).

**ANALIZA**

**EKONOMICZNA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu oceny efektywności kosztów apalutamidu (produkt leczniczy Erleada) stosowanego w połączeniu z terapią deprywacji androgenowej w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów apalutamidem (ICD-10 C61)”.

Analiza ekonomiczna jest załącznikiem wchodzącym – zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) – w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Erleada 60 mg, 120 tabletek powlekanych.

## 2 Problem decyzyjny

Kontekst kliniczny analizy został zdefiniowany w ramach wykonanej analizy problemu decyzyjnego (*APD Erleada 2019*) według schematu PICO:

- Populacja docelowa (P),
- Wnioskowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej (*AKL Erleada 2019*) kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie leku Erleada ze środków publicznych.

### 2.1 Populacja

Zarejestrowane wskazania do zastosowania produktu leczniczego Erleada (apalutamid) obejmują leczenie dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC, z ang. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (*Program Erleada 2019*).

Zgodnie z proponowanymi zapisami, do programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów apalutamidem (ICD-10 C.61)” będą kwalifikowani pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:

[REDACTED]

[REDACTED]

Wobec powyższego, uwzględniając zarejestrowane wskazanie zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, kryteria włączenia do badania rejestracyjnego (*SPARTAN*) oraz rekomendacje towarzystw naukowych, populację docelową dla ocenianej interwencji (Erleada) stanowią dorośli mężczyźni z rozpoznaniem nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (nmCRPC) z wysokim

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

ryzykiem rozwoju przerzutów, zgodnie z precyzyjnymi kryteriami określonymi w zapisach programu lekowego.

## 2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest apalutamid (produkt leczniczy Erleada) w dziennej dawce 240 mg (cztery tabletki po 60mg), stosowany w połączeniu z terapią deprivacji androgenowej (ADT). Szczegółowy opis wnioskowanej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Erleada 2019*).

## 2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*), w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

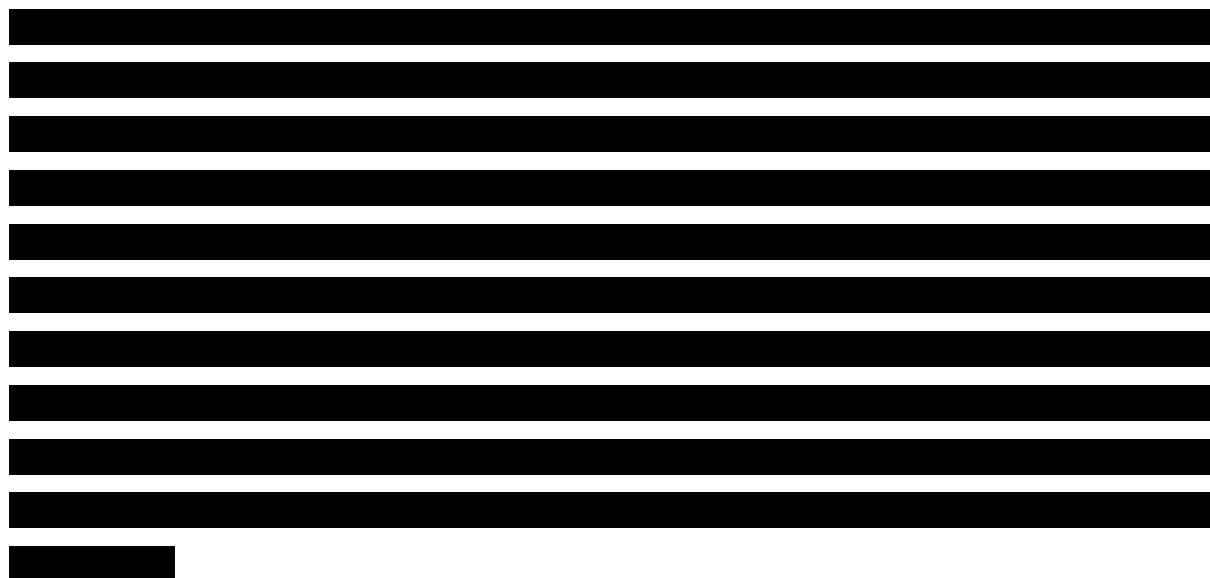
Podobnie wytyczne HTA (*AOTMIT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Leczenie nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego rozpoczyna się od terapii deprivacji androgenowej (ADT) jak np. obustronna orchidektomia lub leczenie agonistami/antagonistami GnRH. Pomimo wysokiej skuteczności tego leczenia, u prawie wszystkich chorych wraz z upływem czasu rozwija się oporność na kastrację (*Smith 2018*). Szczegółowy mechanizm przejścia raka gruczołu krokowego hormonowrażliwego w postać oporną na kastrację nie jest do końca poznany. Wiadomo, że pomimo kastracyjnego poziomu androgenów, receptor dla androgenów pozostaje aktywny i doprowadza do progresji raka. Poznanie tego mechanizmu umożliwiło opracowanie nowych leków doprowadzających do zmniejszenia produkcji androgenów lub zablokowania funkcji ich receptorów. Jednak pomimo wysokiej skuteczności takich terapii, istnieje wiele innych szlaków biologicznych doprowadzających do rozwoju CRPC (*AUA 2018*).

Zgodnie z zaleceniami większości autorów towarzystw naukowych na świecie, w leczeniu chorych na nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację przerzutów zaleca się przewlekłe stosowanie ADT (*HSE 2015, AUA 2018, NCCN 2019, AWMF 2018*). W przypadku cech wskazujących na

wysokie ryzyko rozwoju przerzutów wytyczne wskazują na możliwość zastosowania apalutamidu lub enzalutamidu, jako terapii dodanych do ADT.

Celem wyboru potencjalnych komparatorów dla ocenianej interwencji, rozważając niniejsze wskazanie, uwzględniono rekomendacje towarzystw naukowych oraz wskazania rejestracyjne i refundacyjne w Polsce oraz komparatory w badaniu *SPARTAN*. W badaniu *SPARTAN* oceniano efektywność kliniczną stosowania skojarzonego leczenia apalutamidu z ADT w porównaniu do placebo w połączeniu z ADT. Podobnie w ChPL dla leku Erleada jednoznacznie wskazano, że u pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego gonadotropiny. Ze względu na to, że ADT jest terapią zalecaną w nmCRPC przez większość ekspertów, oraz finansowaną ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu należy uznać ją jako główny komparator dla apalutamidu, jako leczenia dodanego do ADT.



## 2.4 Efekty zdrowotne

Kluczowymi punktami końcowymi związanymi ze skutecznością kliniczną, wykorzystanymi w modelowaniu długookresowych wyników zdrowotnych porównywanych interwencji, były:

- przeżycie wolne od przerzutów odległych (MFS, z ang. *metastasis-free survival*)
- przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*).

Źródłem danych dotyczących czasu przeżycia wolnego od przerzutów (MFS) było wieloośrodkowe, rejestracyjne badanie z randomizacją *SPARTAN* (główna publikacja *Smith 2018*), porównujące apalu-

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów



tamid w połączeniu z ADT w populacji chorych z nmCRPC z dużym ryzykiem przerzutów. Przeżycie wolne od przerzutów stanowiło główny punkt końcowy badania.

Ze względu na ograniczenia wstępnej analizy przeżycia całkowitego w badaniu *SPARTAN* (omówione szerzej w Rozdziale 4.8), w analizie podstawowej czas przeżycia ogólnego (OS) po wystąpieniu przerzutów odległych modelowano w oparciu o badanie *COU-AA-302*, rejestracyjne badanie RCT dla abirateronu w leczeniu pierwszej linii mCRPC (przed podaniem chemioterapii).

Wyniki analizy przeżycia w horyzoncie badań RCT posłużyły do modelowania długookresowego przebiegu choroby, co umożliwiło obliczenie liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w ocenie technologii medycznych (*AOTMIT 2016*).

## 2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Erleada i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Erleada nie podlega refundacji ze środków publicznych w ramach programu lekowego (*MZ 30/04/2019*).

Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie leku Erleada (120 tabl. powlekanych × 60 mg) w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów apalutamidem (ICD-10 C61)”. Szczegółowe warunki objęcia refundacją przedstawiono w poniższych punktach.







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów



### 3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

#### 3.1 Metodyka

##### 3.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

##### 3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

##### 3.1.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 19 czerwca 2019 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Embase, Pubmed, Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Erleada w leczeniu nmCRPC – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	1 336 725
#2	Erleada OR apalutamide	396
#3	#1 AND #2	21
Data przeszukania: 19 czerwca 2019 r.		

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Erleada w leczeniu nmCRPC – Pub-med.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	805 487
#2	Erleada OR apalutamide	85
#3	#1 AND #2	3
Data przeszukania: 19 czerwca 2019 r.		

Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Erleada w leczeniu nmCRPC – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	74 648
#2	Erleada OR apalutamide	53
#3	#1 AND #2	2
Data przeszukania: 19 czerwca 2019 r.		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 26 publikacji, które zostały podane analizie.

### 3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów;
- Interwencja: apalutamid;
- Komparator: dowolny;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Kryteria wyłączenia badań:

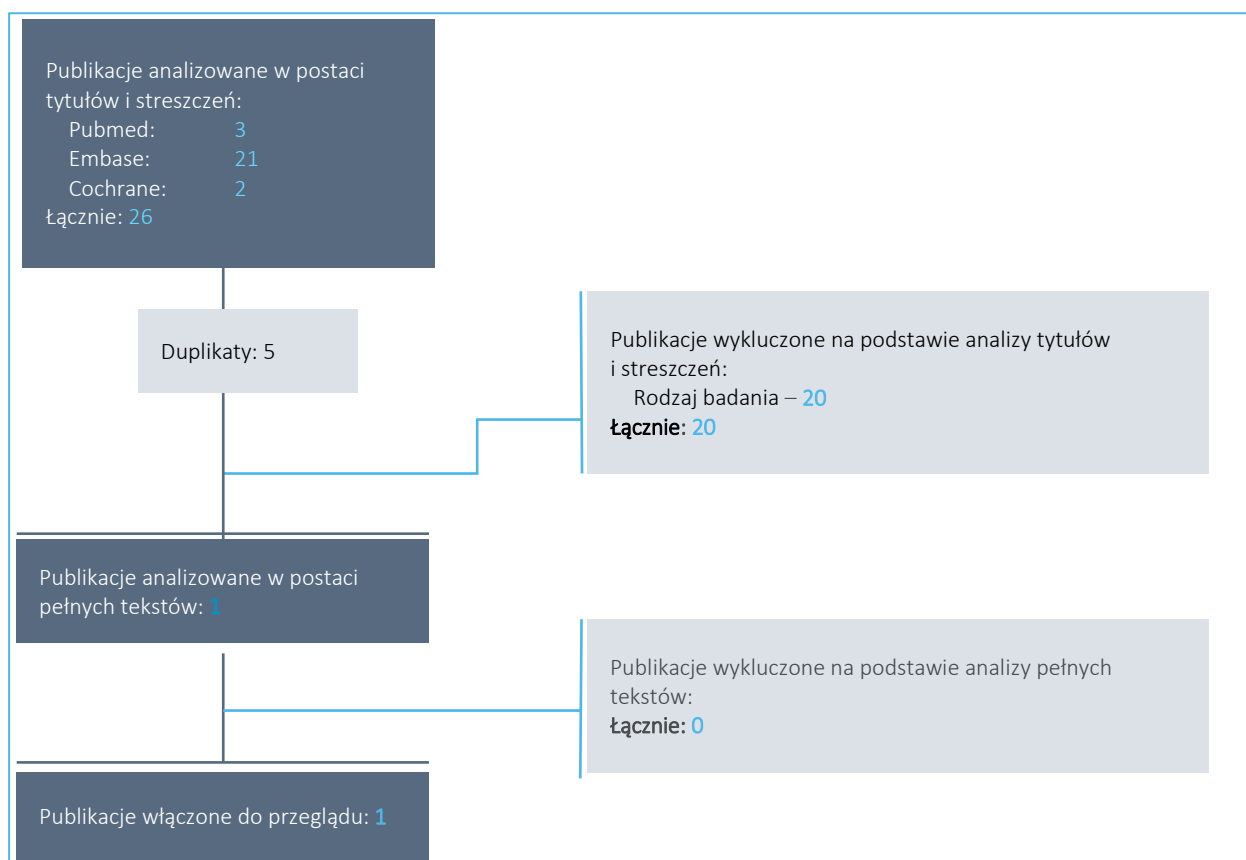
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

### 3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 21 publikacji. Odnalezione doniesienie naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Erleada.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono jedno opracowanie ekonomiczne w postaci abstraktu konferencyjnego: *Zhou 2018*. Poniżej zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanej analizy ekonomicznej oceniającej opłacalność stosowania leczenia apalutamidem w terapii nmCRPC.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki i wyniki badania *Zhou 2018*.

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
Stany Zjednoczone	Populacja: nmCRPC;		Apalutamid vs placebo
	Sposób modelowania: model Markowa;		<u>ACER:</u>
	Typ analizy: CEA;		161 000 \$/QALY
	Perspektywa: płatnika publicznego;	Apalutamid vs placebo (I linia) i abirateron + prednizon, enzalutamid, docetaksel, Sipuleucel-T (II linia po progresji)	<u>ICER:</u>
	Horyzont: dożywotni;		680 000 \$/QALY
	Dyskontowanie: bd.;		Wnioski: Wysoki ICER spowodowany jest głównie brakiem danych dotyczących długoterminowego OS. Potrzebne są dalsze badania w celu oceny długoterminowej skuteczności i opłacalności terapii nmCRPC apalutamidem.
	Źródło danych klinicznych: badanie <i>SPARTAN</i> ;		
	Próg opłacalności: bd.		

ACER: średni współczynnik kosztów-efektywności (z ang. *average cost-effectiveness ratio*)

Zidentyfikowana analiza ekonomiczna *Zhou 2018* była analizą kosztów-efektywności, przeprowadzoną w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej w Stanach Zjednoczonych. Populację docelową stanowili chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów. Ocenioną interwencją stanowił lek apalutamid w porównaniu z placebo stosowanym jako leczenie pierwszej linii i terapiami drugiej linii po progresji choroby takimi jak abirateron w skojarzeniu z prednizolem, enzalutamid, docetaksel i Sipuleucel-T. Model przedstawiony w analizie miał strukturę modelu Markowa, z trzema stanami: choroba stabilna, progresja choroby i zgon. Dane kliniczne zaczerpnięto z badania *SPARTAN*, a wyniki oceny jakości życia pochodzą z literatury oraz rządowych planów refundacyjnych. W analizie ekonomicznej *Zhou 2018* inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności był równy 680 000 \$/QALY. Według autorów badania, wysoki ICER spowodowany jest głównie brakiem danych dotyczących długoterminowego OS. Aktualnie nie ma badań, w których populacja leczona apalutamidem osiągnęła medianę przeżycia całkowitego. Potrzebne są dalsze badania w celu oceny długoterminowej skuteczności i opłacalności terapii apalutamidem w leczeniu nmCRPC (*Zhou 2018*).



### 3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Uzupełniająco systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Erleada w leczeniu pacjentów nieprzrzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Erleada 2019*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej dotyczącej terapii apalutamidem na stronach wymienianych agencji oraz w wyniku szybkiego przeglądu zasobów Internetu.

Analizę ekonomiczną apalutamidu odnaleziono na stronie CADTH, w poniższej tabeli przedstawiono metodykę oraz wyniki tej analizy.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki i wyniki kanadyjskiej analizy ekonomicznej *CADTH 2018*.

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
Kanada	Populacja: nmCRPC; Sposób modelowania: analiza wykonana w oparciu o przeżycie wolne od przerzutów, przeżycie całkowite i użyteczności;	Apalutamid + ADT vs ADT	Koszt leków: Apalutamid: 0,4724 \$/mg lub 28,34 \$/60 mg tabl., dzienny koszt 113,38 \$/dzień lub 3 174,53 \$/28 dni
	Typ analizy: CEA, CUA Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.; Źródło danych klinicznych: bd.;		ADT: Leuproliid: 39,60 \$/mg, dzienny koszt 10,60 \$/dzień lub 297,00 \$/28 dni Bikalutamid: 1,27 \$/50 mg tabl., dzienny koszt 1,27 \$/dzień lub 35,56 \$/28 dni Goserelina: 111,55 \$/mg, dzienny koszt 13,24 \$/dzień lub 370,69 \$/28 dni Degarelix: 3,19 \$/mg, dzienny koszt 9,11 \$/dzień lub

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
	Próg opłacalności: bd. Analiza opracowana przez <i>Economic Guidance Panel (EGP)</i>		255,00 \$/28 dni Wnioski: terapia apalutamidem w skojarzeniu z ADT nie jest opłacalna w porównaniu do ADT ICER oszacowany przez wnioskodawcę był niższy niż oszacowany przez EGP, spowodowane to było 3 czynnikami: (1) Krótszym horyzontem czasowym; (2) Równym <i>compliance</i> dla leków; (3) Wyborem krzywej gamma zamiast krzywej Weibulla. Poza tym wskazano, że analiza wnioskodawcy miała szereg ograniczeń.

## 4 Metodyka analizy ekonomicznej

### 4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (produkt leczniczy Erleada, apalutamid; *APD Erleada 2019*),
- Analizy klinicznej, w ramach której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu Erleada (*AKL Erleada 2019*).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego wnioskodawcy,

W modelu możliwe jest wprowadzenie danych specyficznych dla dowolnego kraju lub płatnika za świadczenia opieki medycznej. Autorzy niniejszej analizy zaadaptowali model do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dla następujących parametrów:

- Koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- Dane dotyczące skuteczności klinicznej,
- Użyteczności (uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego *de novo* przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej).

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (AW). Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych rozdziałach raportu.

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

## 4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (produkt leczniczy Erleada) oraz technologii opcjonalnej, z wyszczególnieniem:

- Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- Oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia w przeliczeniu na jednego uśrednionego chorego z kohorty docelowej, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowań produktu leczniczego Erleada, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Pro-

duktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 139 953 zł (*GUS 31/10/2018*).

### 4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), dalej nazywaną perspektywą PPP.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. W niniejszej analizie wydatki świadczeniobiorców ograniczały się jedynie do niewielkiego współpłacenia pacjentów za leki ADT, refundowane za odpłatnością ryczałtową; ponadto, ADT stosowano ciągle w obu porównywanych ramionach leczenia, w związku z czym nie stanowią one znaczących kosztów różniących. Z tego względu w analizie pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P), uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

Przeprowadzenie analizy z perspektywy społecznej nie było uzasadnione, gdyż z uwagi na zaawansowany wiek pacjentów z populacji docelowej (mediana wieku w badaniu *SPARTAN* wynosiła 74 lata), koszty utraconej produktywności nie stanowią istotnej – i różniącej porównywane interwencje – składowej kosztu całkowitego.

### 4.4 Horyzont czasowy

W wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę średni wyjściowy wiek modelowanej kohorty (73,7 lat) oraz oczekiwane dalsze przeżycie zależne od wieku uznano, że modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni 30 lat od rozpoczęcia leczenia odpowiada horyzontowi dożywotniemu.

## 4.5 Długość cyklu modelu

Długość cyklu w modelu wynosi 7 dni. Ze względu na krótką długość cyklu w modelu nie zastosowano korekty połowy cyklu, ponieważ jej uwzględnienie nie miaoby istotnego wpływu na wynik analizy.

## 4.6 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (*AOTMiT 2016*), tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera również wariant z dyskontowaniem kosztów i wyników na poziomie 5% rocznie oraz wariant bez dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

## 4.7 Opis modelu ekonomicznego

W adaptacji analizy do warunków polskich wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny dostarczony przez wnioskodawcę, przygotowany w programie Microsoft Excel® 2010 przez Ingress-health.

Model decyzyjny skonstruowano w celu oceny efektywności kosztów terapii apalutamidem w połączeniu z terapią deprywacji androgenów (APA+ADT) względem komparatorów (w adaptacji polskiej, jedynym komparatorem była terapia wyłącznie ADT). W modelu wyróżniono trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne (zob. Wykres 2):

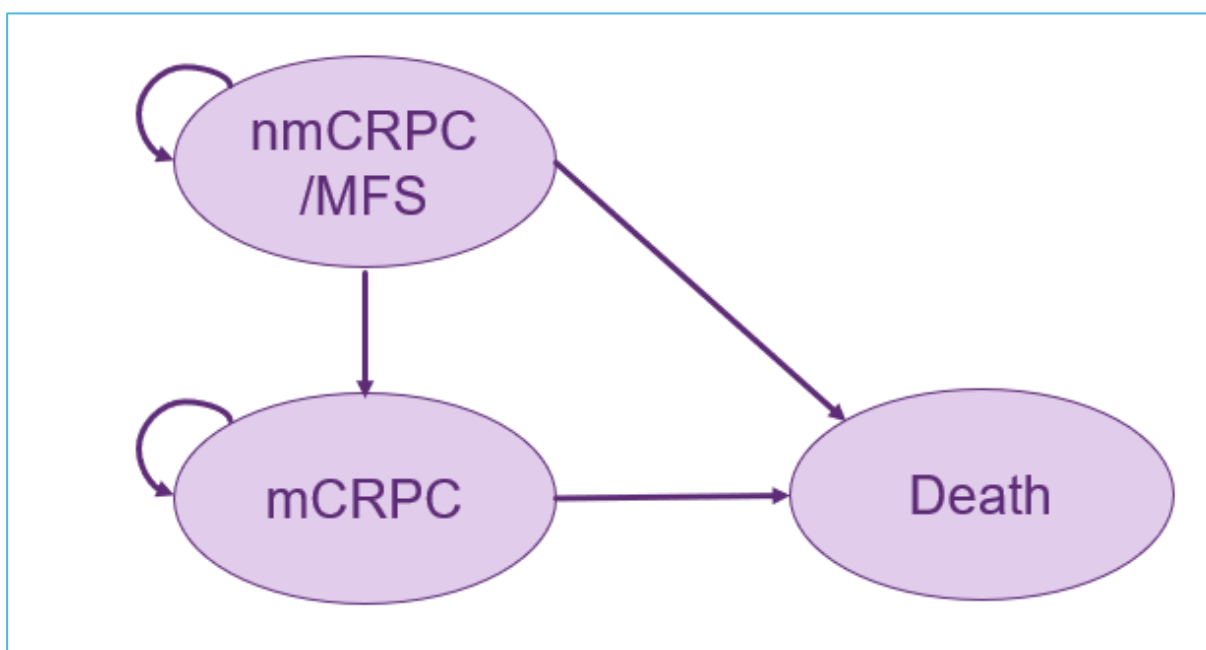
- **nmCRPC:** stan obejmujący pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez stwierdzonych radiologicznie przerzutów odległych, z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów zdefiniowanym jako czas do podwojenia stężenia PSA (tzw. PSADT) wynoszący  $\leq 10$  miesięcy. Modelowana kohorta przebywa w stanie nmCRPC od pierwszego cyklu do wystąpienia przerzutów lub zgonu. Pacjenci w tym stanie mają naliczane koszty leczenia porównywanymi interwencjami (apalutamid+ADT lub ADT), koszty monitorowania leczenia i choroby oraz koszty zdarzeń niepożądanych. Użyteczność stanu zdrowia była zależna od kontynuacji lub zakończenia leczenia ocenianymi interwencjami.
- **mCRPC:** stan obejmujący pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego ze stwierdzonymi radiologicznie przerzutami odległymi. Pacjenci przechodzą do stanu mCRPC w momencie wystąpienia przerzutów; wówczas możliwe jest wprowadzenie dalszego aktywnego leczenia systemowego. Pacjenci w tym stanie mają naliczane koszty związane z lecze-

niem mCRPC (maksymalnie trzy linie aktywnego leczenia oraz leczenie objawowe / opieka terminalna) oraz użyteczność dla stanu choroby przerzutowej.

- **Zgon (Death):** Stan pochłaniający, do którego pacjenci przechodzą z chwilą wystąpienia zgonu.

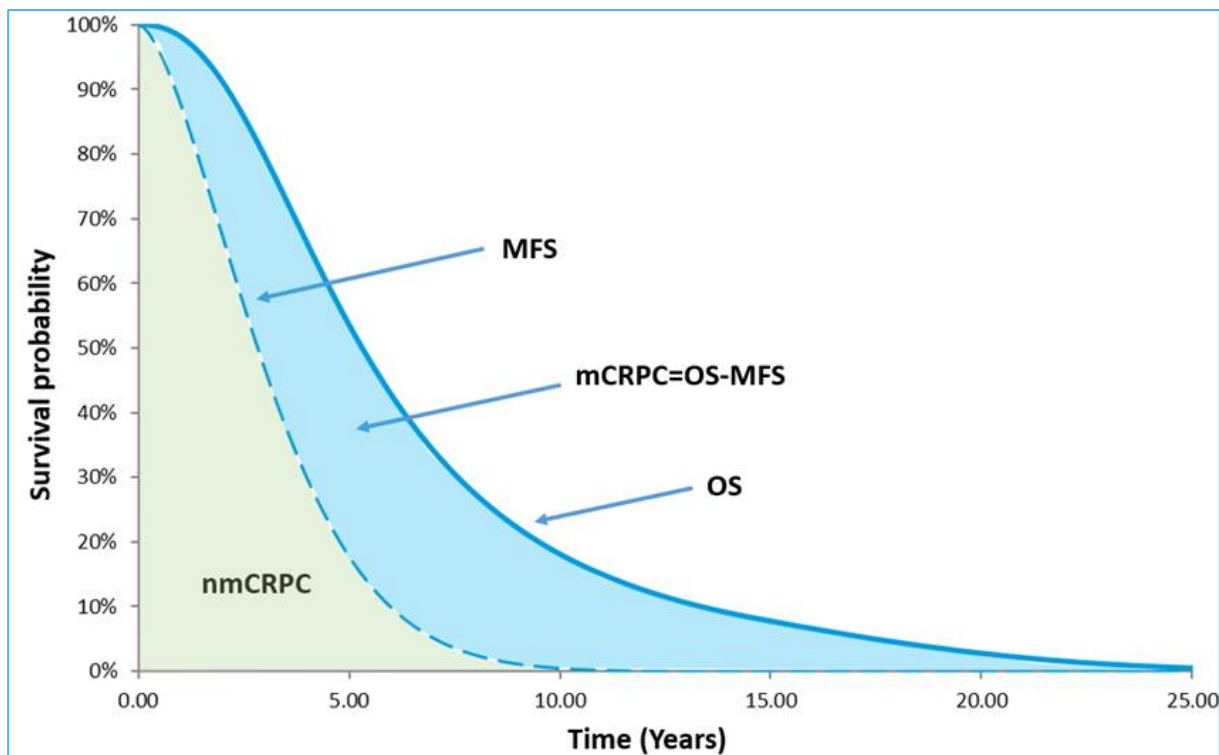
Dla obu porównywanych strategii leczenia, hipotetyczna kohorta pacjentów o charakterystyce wyjściowej zgodnej z badaniem RCT III fazy *SPARTAN*, rozpoczyna model w stanie nmCRPC (MFS), w którym pozostaje aż do wystąpienia progresji do stadium przerzutowego (mCRPC) lub zgonu, przy czym nie jest możliwy powrót do poprzedniego stanu (np. z mCRPC do nmCRPC). Założenie progresywnego charakteru przebiegu CRPC jest zgodne z definicją MFS i OS w badaniu *SPARTAN*.

Wykres 2. Struktura modelu ekonomicznego produktu Erleada.



Analizę oparto o model podzielonego przeżycia (*partitioned survival model*, PSM), standardowo stosowany w analizach farmakoekonomicznych w zaawansowanych nowotworach. Odsetki modelowanej kohorty przebywające w każdym ze stanów zdrowotnych w danym punkcie czasu są obliczane na podstawie różnicy między krzywymi przeżycia MFS i OS. Wartość krzywej MFS w danym punkcie czasowym określa odsetek chorych w stanie nmCRPC, natomiast różnica między wartościami funkcji przeżycia OS i MFS wyznacza proporcję pacjentów w stanie mCRPC. Innymi słowy, średni czas przebywania pacjenta w stanie nmCRPC jest równy polu pod krzywą MFS, a średni czas spędzony w stanie mCRPC stanowi różnicę pól pod krzywymi OS i MFS. Ilustrację przepływu pacjentów między stanami zdrowotnymi w zależności od przebiegu krzywych MFS i OS przedstawia Wykres 3.

Wykres 3. Przepływ pacjentów w modelu podzielonego przeżycia (PSM).



W analizie podstawowej, w której przeżycie całkowite modelowano od momentu przejścia do stadium choroby przerzutowej, w celu wyznaczenia krzywych OS w modelu PSM wprowadzono elementy modelu semi-Markowa, tj. krzywe OS dla populacji nmCRPC zależały od MFS, częstości zgonów przed progresją oraz przeżycia całkowitego po wystąpieniu przerzutów (szczegóły w Rozdziale 4.9.2).

Koszty i użyteczności naliczono w każdym cyklu modelu, w zależności od rozkładu kohorty w stanach zdrowotnych w danym cyklu. W uproszczeniu, łączne koszty (QALY) naliczone w pojedynczym cyklu stanowią sumę iloczynów specyficznych dla stanu kosztów (QALY) oraz proporcji kohorty w danym stanie w tym cyklu. Łączne koszty (QALY) przypadające na jednego pacjenta stanowiły sumę kosztów (QALY) naliczonych we wszystkich cyklach objętych horyzontem czasowym analizy (30 lat w analizie podstawowej).

## 4.8 Parametry i źródła danych w modelu

W modelu kosztów-użyteczności produktu leczniczego Erleada można wyróżnić następujące kategorie parametrów wejściowych, szczegółowo opisane w kolejnych podrozdziałach analizy:

- charakterystyka początkowa modelowanej kohorty (parametry demograficzne),

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

- parametry wyznaczające rozkład kohorty do poszczególnych stanów zdrowotnych:
  - modele przeżycia wolnego od przerzutów odległych (MFS),
  - modele przeżycia całkowitego (OS),
- użyteczności stanów zdrowia:
  - użyteczność w okresie wolnym od przerzutów (z uwzględnieniem fazy w trakcie i po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami),
  - utrata użyteczności związana z występowaniem zdarzeń niepożądanych,
  - użyteczność w okresie po wystąpieniu przerzutów (z uwzględnieniem fazy przed i po wystąpieniu progresji mCRPC),
- koszty i zużyte zasoby:
  - czas trwania leczenia porównywanymi interwencjami (krzywe czasu do zakończenia leczenia),
  - koszty interwencji (trastuzumab emtanzyna, lapatynib, kapecytabina, chemioterapia z wyboru lekarza),
  - koszty podania leków,
  - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia,
  - pozostałe koszty w okresie przed wystąpieniem przerzutów (diagnostyka, monitorowanie leczenia),
  - koszty dalszego leczenia po wystąpieniu progresji (włączając dalsze aktywne leczenie oraz terapię objawową),
  - koszty opieki terminalnej.

Metodykę obliczeń oraz wartości parametrów wejściowych modelu kosztów-użyteczności omówiono w kolejnych rozdziałach raportu.

Najważniejszym źródłem danych dotyczących efektywności klinicznej, użyteczności oraz czasu leczenia porównywanych interwencji było rejestracyjne badanie z randomizacją *SPARTAN*. Z badania *SPARTAN* wykorzystano w szczególności dane dotyczące przeżycia wolnego od przerzutów (MFS), które stanowiło główny punkt końcowy badania. Ocena przeżycia całkowitego w badaniu *SPARTAN* była niekompletna w momencie przygotowywania analizy i wiązała się z następującymi ograniczeniami:

- Dostępne dane OS pochodzą z pierwszej analizy wstępnej (*interim*), przeprowadzonej równocześnie z ostateczną analizą MFS (data odcięcia danych: 19 maja 2017 r.); w momencie odcię-



cia danych OS, mediana okresu obserwacji dla OS wynosiła zaledwie 20,3 mies., przez co odsetki zgonów były niskie: zmarło 62 pacjentów w ramieniu apalutamidu (7,7%) oraz 42 pacjentów w ramieniu placebo (10%); w grupie apalutamidu nie osiągnięto mediany OS. Krótki horyzont obserwacji OS i wynikające z niego niewielkie liczby zdarzeń nie pozwalają na ocenę przeżycia i wiarygodną ekstrapolację wyników na horyzont dożywności.

- Należy także zaznaczyć, że po przeprowadzeniu pierwszej analizy *interim*, w protokole badania dopuszczono możliwość przechodzenia pacjentów z ramienia placebo na apalutamid (*cross-over* do grupy APA+ADT), co może zaburzać wyniki OS na korzyść komparatora w kolejnych analizach OS.
- Po wystąpieniu przerzutów odległych, w badaniu stosowano leczenie systemowe mCRPC niezgodne z ograniczeniami refundacyjnymi występującymi w Polsce:
  - Dopuszczano zastosowanie abirateronu i enzalutamidu przed chemioterapią (1L mCRPC) bez ograniczenia ze względu na stopień Gleasona i ECOG, podczas gdy w Polsce refundacja zawężona jest do pacjentów spełniających jednocześnie kryterium GS < 8 i ECOG = 0;
  - Dopuszczano zastosowanie abirateronu i enzalutamidu w kilku kolejnych liniach leczenia, podczas gdy w programie lekowym pacjenci, którzy otrzymali ABI lub ENZ przed chemioterapią, nie kwalifikują się do żadnej z tych terapii w dalszych liniach leczenia;
  - w badaniu *SPARTAN* stosowano w drugiej i trzeciej linii leczenia nier refundowany w Polsce kabazytaksel.

Zważywszy na to, że zastosowanie leczenia nowej generacji w pierwszej i/lub drugiej linii mCRPC istotnie wydłuża przeżycia pacjentów (co wykazano m.in. w badaniach rejestracyjnych dla abirateronu i enzalutamidu), intensywne leczenie mCRPC w badaniu *SPARTAN* mogło zaburzać wyniki na korzyść komparatora, w którym odsetek leczonych z powodu mCRPC był znacznie wyższy niż w grupie apalutamidu.

W związku z wymienionymi ograniczeniami, w analizie podstawowej przeżycie całkowite po wystąpieniu przerzutów modelowano w oparciu o badania RCT dla populacji pacjentów z mCRPC (leczonych abirateronem lub placebo przed zastosowaniem chemioterapii). Szczegóły przedstawiono w Rozdziale 4.9.2.

### 4.8.1 Badanie SPARTAN

SPARTAN jest wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym RCT III fazy, porównującym skuteczność kliniczną apalutamidu w połączeniu z terapią deprivacji androgenów (ADT) względem wyłącznie ADT u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (nmCRPC). Do badania kwalifikowano dorosłych mężczyzn z potwierdzonym nmCRPC, z kastracyjnym (<50 ng/dL) stężeniem testosteronu oraz wysokim ryzykiem wystąpienia choroby przerzutowej, definiowanym jako czas podwojenia stężenia antygenu specyficznego dla gruczołu krokowego (PSA doubling time – PSADT)  $\leq 10$  miesięcy. Łącznie 1 207 pacjentów zostało zrandomizowanych w proporcji 2:1 do otrzymywania doustnie apalutamidu w dawce 240 mg raz na dobę w połączeniu z terapią deprivacji androgenowej (ADT) (kastacja medyczna lub wcześniejsza chirurgiczna kastracja) lub placebo z ADT. Wszyscy badani, którzy nie zostali poddani kastracji chirurgicznej, otrzymywali ADT w sposób ciągły przez cały czas badania. Pacjenci zrandomizowani do każdego ramienia kontynuowali leczenie aż do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania z badania.

Przeżycie bez przerzutów (MFS) było głównym punktem końcowym, zdefiniowanym jako czas od randomizacji do czasu wystąpienia odległych przerzutów do kości lub tkanek miękkich lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpiło jako pierwsze. Przeżycie ogólne (OS) oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu przeprowadzono ponadto ocenę bezpieczeństwa (w tym częstości zdarzeń niepożądanych) oraz jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), w tym użyteczności mierzonej kwestionariuszem EQ-5D.

Wykorzystane w modelu dane wejściowe z badania SPARTAN obejmowały:

- Parametry skuteczności klinicznej:
  - Przeżycie wolne od przerzutów odległych (MFS)
  - Czas do zakończenia leczenia porównywanymi interwencjami (apalutamid; placebo)
- Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL)
  - Użyteczności stanów zdrowia (nmCRPC; w analizie wrażliwości także mCRPC)
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4
- Wyjściowa charakterystyka kliniczno-demograficzna modelowanej kohorty (średni wiek, masa ciała).

Analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT (1 207 pacjentów losowo przydzielonych do ramion apalutamidu (n=806) lub placebo (n=401) w połączeniu z ADT. Charakterystykę wyjściową populacji ITT badania *SPARTAN* przedstawia Tabela 9.

Tabela 9. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu *SPARTAN*.

	Apalutamid + ADT (n = 806)	Placebo + ADT (n = 401)
<b>Wiek, lata</b>		
Średnia (SD)	73,7 (8,07)	74,1 (7,92)
Mediana	74,0	74,0
Zakres	(48; 94)	(52; 97)
<b>Masa ciała, kg</b>		
Średnia (SD)	87,8 (19,45)	85,4 (17,41)
Mediana	85,0	83,2
Zakres	(45; 182)	(43; 161)
<b>Czas od diagnozy do randomizacji, mies.</b>		
Średnia (SD)	8,93 (5,227)	8,78 (5,099)
Mediana	7,95	7,85
Zakres	(0,3; 30,4)	(0,8; 26,3)
<b>Wyjściowy stan sprawności wg ECOG, n (%)</b>		
0	623 (77,3%)	311 (77,8%)
1	183 (22,7%)	89 (22,3%)
<b>Wyjściowy stopień Gleasona, n (%)</b>		
<7	152 (19,4%)	72 (18,6%)
7	291 (37,1%)	146 (37,7%)
>7	341 (43,5%)	169 (43,7%)
<b>Czas podwojenia stężenia PSA, mies.</b>		
Średnia (SD)	4,74 (2,305)	4,76 (2,247)
Mediana	4,40	4,50
Zakres	(0,8; 10,0)	(0,7; 10,0)
<b>Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego, n (%)</b>		
Zabieg chirurgiczny	159 (19,7%)	69 (17,2%)
Radioterapia	157 (19,5%)	85 (21,2%)
Oba powyższe	301 (37,3%)	153 (38,2%)
Leczenie hormonalne	801 (99,4%)	400 (99,8%)
Analogi GnRH	780 (96,8%)	387 (96,5%)

Erleada (apalutamid)

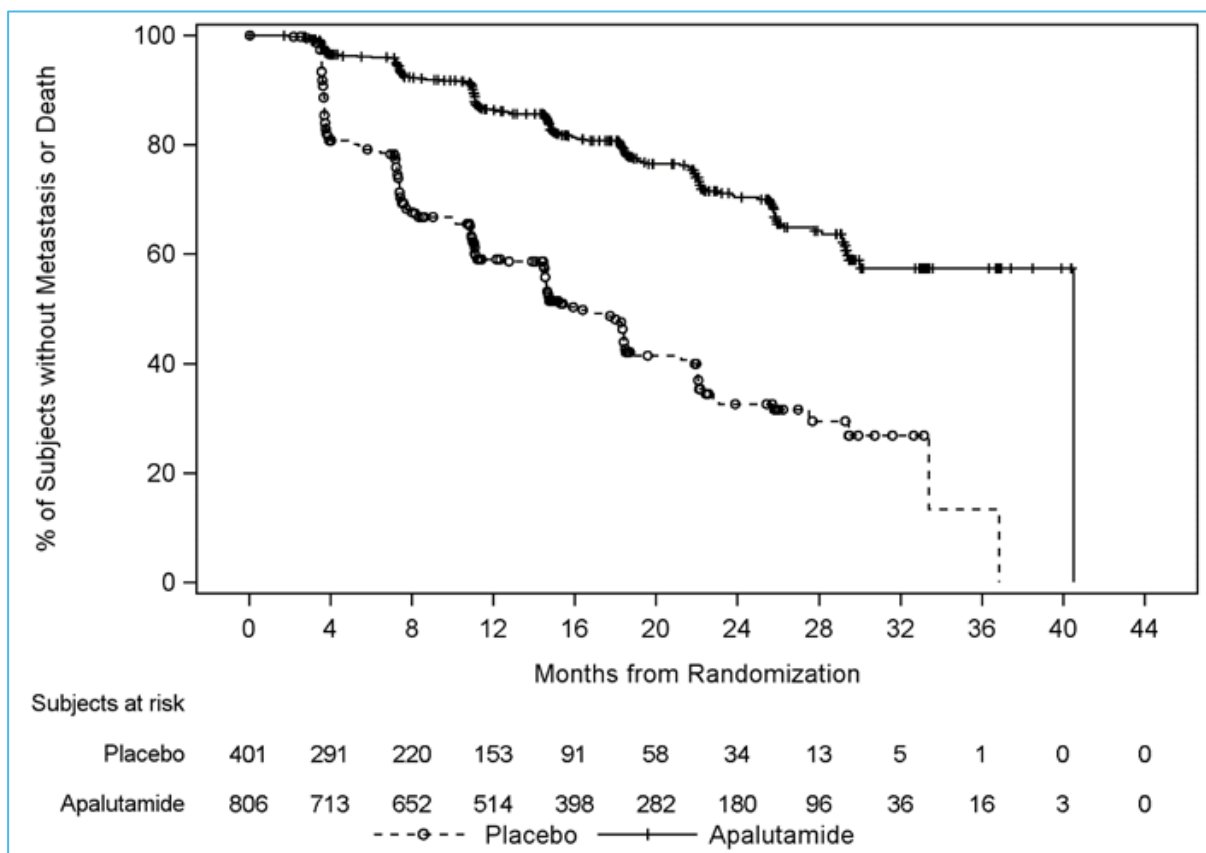
w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

	Apalutamid + ADT (n = 806)	Placebo + ADT (n = 401)
Orchiektomia	47 (5,8%)	24 (6,0%)
Antyandrogeny pierwszej generacji	592 (73,4%)	290 (72,3%)
Inne	17 (2,1%)	9 (2,2%)
Chemioterapia	17 (2,1%)	7 (1,7%)

### **MFS**

Leczenie produktem Erleada istotnie zmniejszyło względne ryzyko odległych przerzutów lub śmierci o 72% w porównaniu do placebo (HR = 0,28; 95% CI: 0,23; 0,35;  $p < 0,0001$ ). Mediana MFS dla apalutamidu + ADT wynosiła 40,5 miesięcy a dla placebo + ADT 16,2 miesięcy. Poprawę MFS w grupie APA+ADT obserwowano dla wszystkich wcześniej określonych podgrup, w tym wieku, rasy, regionu świata, stanu węzłów, wcześniejszej liczby terapii hormonalnych, wyjściowego PSA, czasu podwojenia PSA, wyjściowego stanu ECOG i zastosowania czynników oszczędzania kości). Krzywe przeżycia wolnego od przerzutów w populacji ITT (data odcięcia danych: 19 maja 2017), estymowane metodą Kaplana-Meiera, przedstawia Wykres 4.

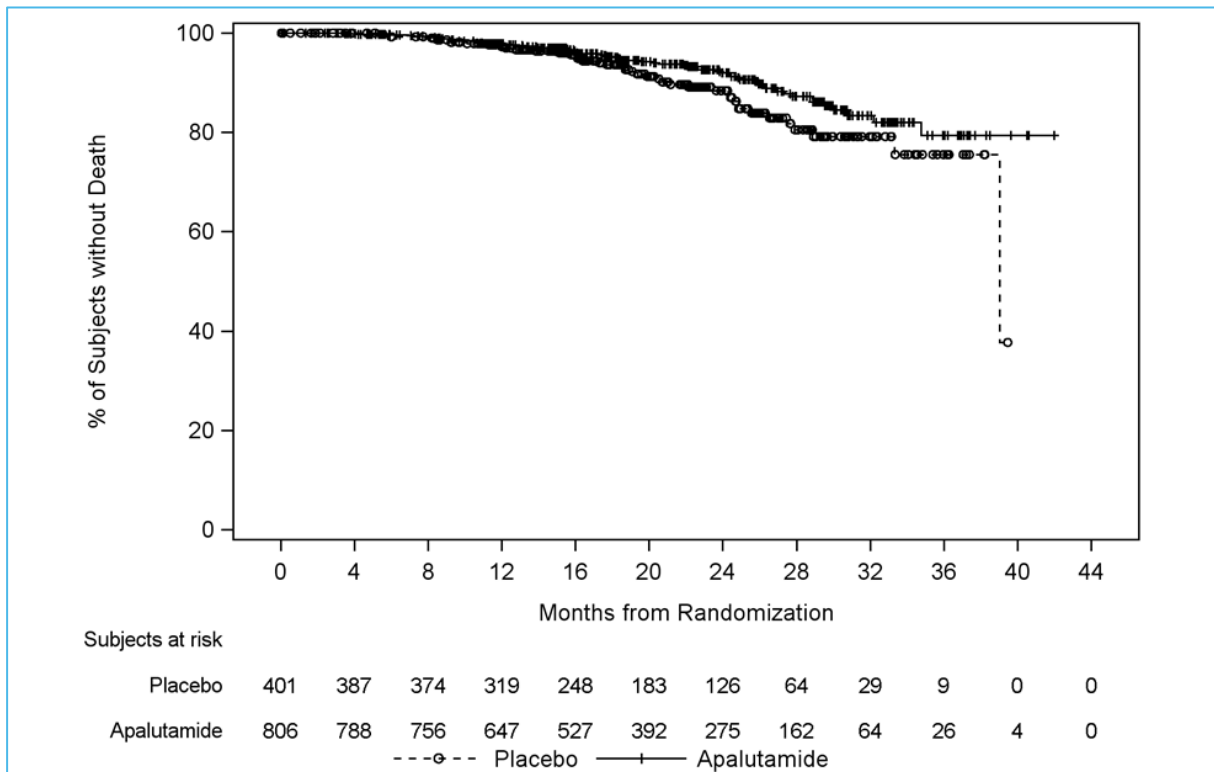
Wykres 4. Krzywa przeżycia bez przerzutów Kaplana-Meiera (MFS) w badaniu SPARTAN (wykres zaczerpnięty z materiałów wnioskodawcy).



## OS

Wykres 5 przedstawia krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego pochodzące z pierwszej analizy wstępnej OS (data odcięcia danych: 19 maja 2017). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 39 miesięcy w ramieniu placebo + ADT oraz nie została osiągnięta w ramieniu apalutamidu + ADT. Dodanie apalutamidu do ADT skutkowało 30% redukcją ryzyka zgonu, HR = 0,70 (95% CI: 0,472, 1,038; p=0,0742). Różnice nie osiągnęły istotności statystycznej przy progu O'Brien-Fleminga (p=0,00012), jednak dane OS nie były wystarczająco dojrzałe do zapewnienia odpowiedniej mocy testu.

Wykres 5. Krzywa przeżycia całkowitego Kaplana-Meiera (OS) w badaniu SPARTAN (wykres zaczerpnięty z materiałów wnioskodawcy).



### Czas do zakończenia leczenia (TTD)

Krzywa czasu do zakończenia leczenia (TTD) posłużyła w modelu do obliczenia kosztów leczenia apalutamidem w stanie nmCRPC. W badaniu SPARTAN, w momencie przeprowadzenia pierwotnej analizy 39,0% i 69,6% pacjentów odpowiednio w ramionach apalutamidu + ADT i placebo + ADT, zakończyło leczenie ocenianą interwencją. Najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia w obu ramionach była progresja choroby (zob. Tabela 10).

Tabela 10. Zakończenie leczenia w badaniu SPARTAN.

	Apalutamid + ADT (n = 806)	Placebo + ADT (n = 401)
Pacjenci leczeni ocenianą interwencją, w tym:	398 (99.3%)	803 (99.6%)
Kontynuujący leczenie	119 (29.7%)	489 (60.7%)
Zakończyli leczenia	279 (69.6%)	314 (39.0%)
<b>Przyczyny zakończenia leczenia</b>		
Progresja choroby	210 (52.4%)	155 (19.2%)
Działania niepożądane	25 (6.2%)	86 (10.7%)

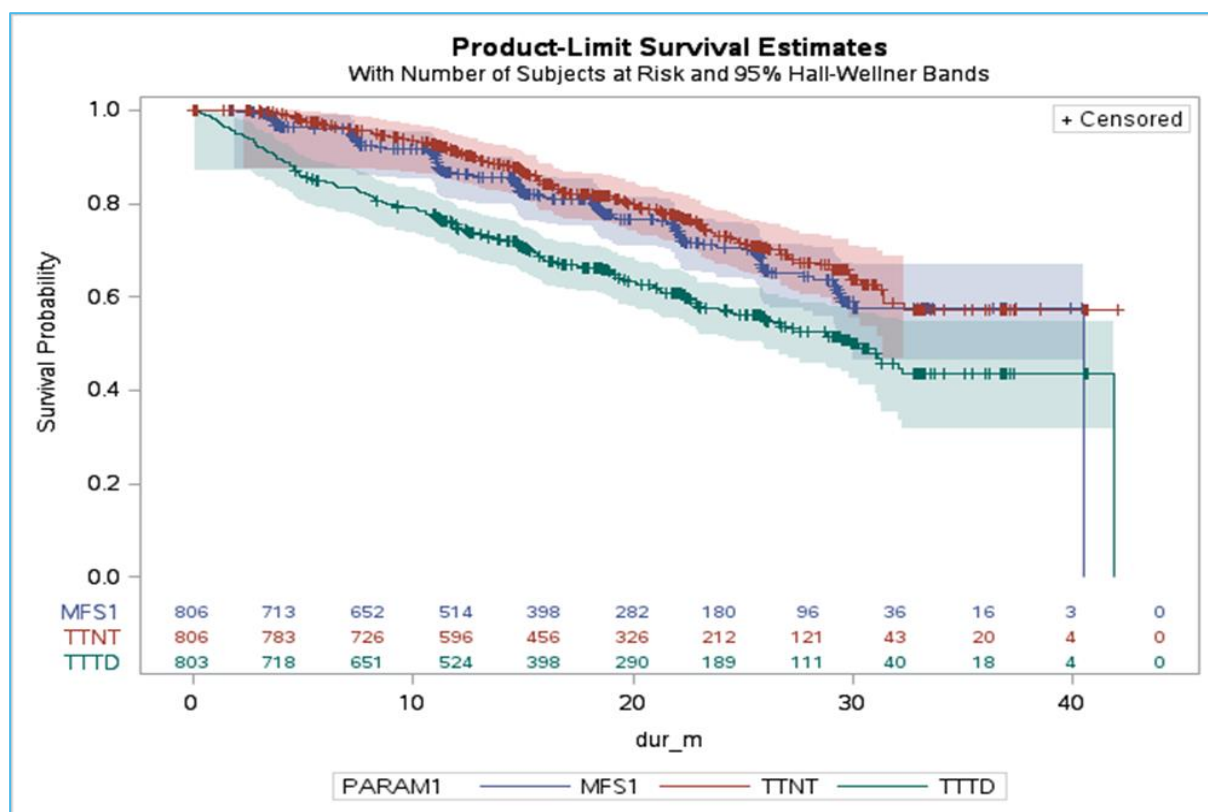
Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

	Apalutamid + ADT (n = 806)	Placebo + ADT (n = 401)
Decyzja pacjenta	39 (9.7%)	54 (6.7%)
Inne	2 (0.5%)	9 (1.1%)
Niestosowanie się do procedur badania	0	6 (0.7%)
Naruszenie protokołu	2 (0.5%)	3 (0.4%)
Utrata z obserwacji	1 (0.2%)	1 (0.1%)

Wykres 6 przedstawia porównanie krzywych Kaplana-Meiera czasu do zakończenia leczenia (TTTD; zielona linia), czasu do wprowadzenia nowego leczenia systemowego (TTNT; czerwona linia) oraz przeżycia wolnego od przerzutów (MFS; niebieska linia) w ramieniu APA+ADT badania SPARTAN. Zauważalny rozstęp między krzywymi MFS i TTTD potwierdza, że u znaczącego odsetka pacjentów leczenie przerwano przed wystąpieniem przerzutów.

Wykres 6. Krzywa czasu leczenia w ramieniu apalutamid + ADT w badaniu SPARTAN (wykres zaczerpnięty z materiałów wnioskodawcy).



Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

**HRQoL**

W badaniu SPARTAN, jakość życia związaną ze zdrowiem mierzono za pomocą dwóch instrumentów: FACT-P oraz EQ-5D-3L. Pacjenci byli proszeni o wypełnianie kwestionariuszy podczas każdej planowej wizyty oraz przez okres do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia w badaniu.

Obie miary HRQoL wskazują, że dodanie apalutamidu do ADT nie powoduje pogorszenia ogólnej jakości życia związanej ze zdrowiem. Wyniki oceny kwestionariusza EQ-5D (dla brytyjskiego zestawu użyteczności, *value set*), wyjściowo, w okresie przed i po wystąpieniu progresji choroby, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Analiza EQ-5D w badaniu SPARTAN.

Statystyka	Łączna populacja badania	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT
<b>Wyjściowo (baseline)</b>			
N	1 173	782	391
Średnia [SE]	0,839 (0,0054)	0,836 (0,0066)	0,844 (0,0094)
<b>Okres wolny od progresji choroby</b>			
N	1 154	772	382
Średnia [SE]	0,822 (0,0051)	0,822 (0,0062)	0,823 (0,0090)
<b>Progresja choroby</b>			
N	340	157	183
Średnia [SE]	0,783 (0,0132)	0,758 (0,0219)	0,804 (0,0157)

Ponadto, w wykonanym modelu regresji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w użyteczności między grupami APA i placebo dla żadnego z powyższych stanów (wartości p odpowiednio: 0,53 - baseline, 0,59 - PFS i 0,24 - progresja), co wskazuje, że użyteczności stanów zdrowotnych są zbliżone dla porównywanych ramion leczenia.

**Zdarzenia niepożądane (AEs)**

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona była w grupie osób, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego przy randomizacji leczenia. Wyniki analizy bezpieczeństwa prezentowano dla większości punktów końcowych w podziale na AEs bez względu na stopień nasilenia oraz AEs  $\geq 3$  stopnia wg CTCAE (*National Cancer Institute Cancer Therapy and Evaluation Program Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Tabela 12 przedstawia liczy i odsetki pacjentów z TEAEs w stopniu 3 lub 4, występujące u  $\geq 2\%$  pacjentów w co najmniej jednym ramieniu badania SPARTAN.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów



Tabela 12. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ( $\geq 2\%$ ) w badaniu SPARTAN.

Zdarzenie niepożądane	APA + ADT		ADT	
	N	%	N	%
Populacja <i>safety</i>	803	-	398	-
Nadciśnienie	115	14,32%	47	11,81%
Krwimocz	13	1,62%	8	2,01%
Wodonercze	7	0,87%	11	2,76%
Retencja moczu	7	0,87%	9	2,26%
Omdlenie	17	2,12%	4	1,01%

#### 4.8.2 Badanie COU-AA-302

Do badania COU-AA-302 włączono pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC) bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, którzy wcześniej nie stosowali chemioterapii i u których zastosowanie chemioterapii nie było jeszcze wskazane klinicznie (n=1 088). Pacjentów przydzielano losowo do grupy otrzymującej abirateron z prednizonem lub prednizolonem oraz grupy otrzymującej placebo z prednizonem lub prednizolonem. Pierwszorzędowe punkty końcowe badania to całkowite przeżycie i przeżycie bez radiograficznej progresji (rPFS). Planową analizę końcową OS przeprowadzono po stwierdzeniu 741 zgonów (mediana obserwacji – 49 miesięcy). Zmarło 65% (354 z 546) pacjentów leczonych abirateronem, w porównaniu z 71% (387 z 542) pacjentów otrzymujących placebo. Wykazano znamienne statystyczną różnicę w OS na korzyść grupy leczonej abirateronem z 19,4% zmniejszeniem ryzyka zgonu (HR = 0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) oraz poprawą średniego OS o 4,4 miesiące (ABI 34,7 miesiące, placebo 30,3 miesiące).

#### 4.9 Parametry skuteczności klinicznej porównywanych interwencji (APA+ADT; ADT)

Zgodnie z przyjętą strukturą modelu trójstanowego (zob. Rozdział 4.7), w celu wyznaczenia proporcji chorych przebywających w poszczególnych stanach w kolejnych cyklach konieczne było przeprowadzenie modelowania przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od przerzutów (MFS) dla każdej z porównywanych strategii leczenia nmCRPC.

Szczegółowy opis procesu dopasowania krzywych i wyboru modeli podstawowych MFS i OS zamieszczono w kolejnych podrozdziałach.

### 4.9.1 Modelowanie przeżycia wolnego od przerzutów (MFS)

Do indywidualnych danych MFS pacjentów z badania *SPARTAN* dopasowano sześć parametrycznych rozkładów czasu przeżycia: Weibulla, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny, wykładniczy, Gompertza i uogólniony rozkład gamma. W analizie rozważano wstępnie dwa alternatywne sposoby dopasowania krzywych:

- oddzielnie dla porównywanych ramion leczenia (modele niezależne)
- łącznie dla porównywanych ramion leczenia, przyjmując interwencję jako zmienną towarzyszącą modelu (modele zależne).

Przeprowadzona analiza eksploracyjna dla krzywych MFS wskazuje, że założenie proporcjonalności hazardów nie zostało spełnione (co potwierdza istotność testu Schoenfelda;  $p=0,0048$ ), w związku z czym bardziej zasadne jest uwzględnienie modeli niezależnie dopasowanych.

Wyboru najlepiej dopasowanego typu krzywej (tj. rozkładu czasu przeżycia wolnego od przerzutów) dokonano w oparciu o:

- kryteria statystyczne jakości dopasowania modelu: kryterium informacyjne Akaike (AIC) oraz bayesowskie kryterium informacyjne Schwarzera (BIC);
- wizualną ocenę wykresów krzywych dopasowanych i empirycznych (estymator Kaplana-Meiera);
- zasadność biologiczną i kliniczną długookresowych projekcji krzywych.

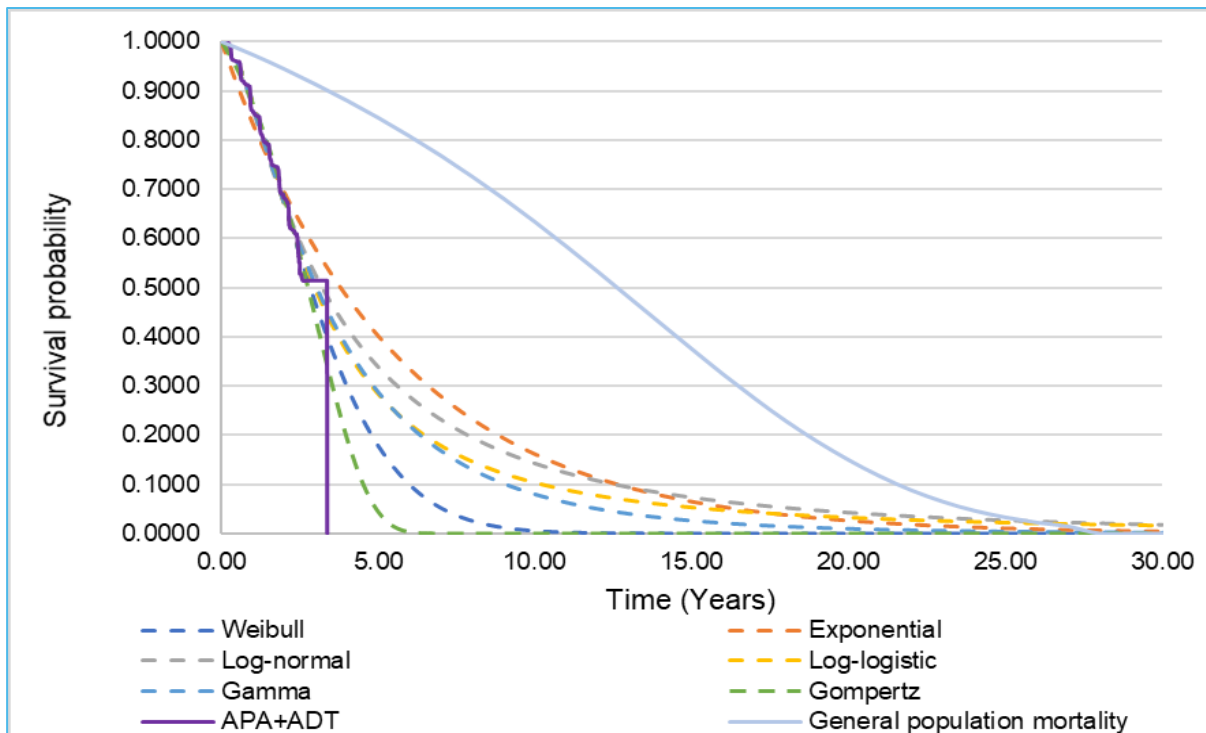
Tabela 13 przedstawia statystyczną ocenę testowanych modeli dopasowanych niezależnie dla poszczególnych grup do danych MFS z badania *SPARTAN*. Zgodnie z kryteriami informacyjnymi: Akaike (AIC) oraz bayesowskim kryterium Schwarzera (BIC), najlepszym dopasowaniem charakteryzują się modele o najniższych wartościach AIC (lub BIC) spośród testowanych alternatyw. Kryteria AIC i BIC uwzględniają zarówno jakość dopasowania modeli do danych, jak i stopień złożoności modelu (przy jednakowym dopasowaniu do danych preferowane są modele mniej złożone, tj. z mniejszą liczbą parametrów).

Tabela 13. Kryteria statystyczne jakości dopasowania parametrycznych modeli MFS do danych z badania SPARTAN.

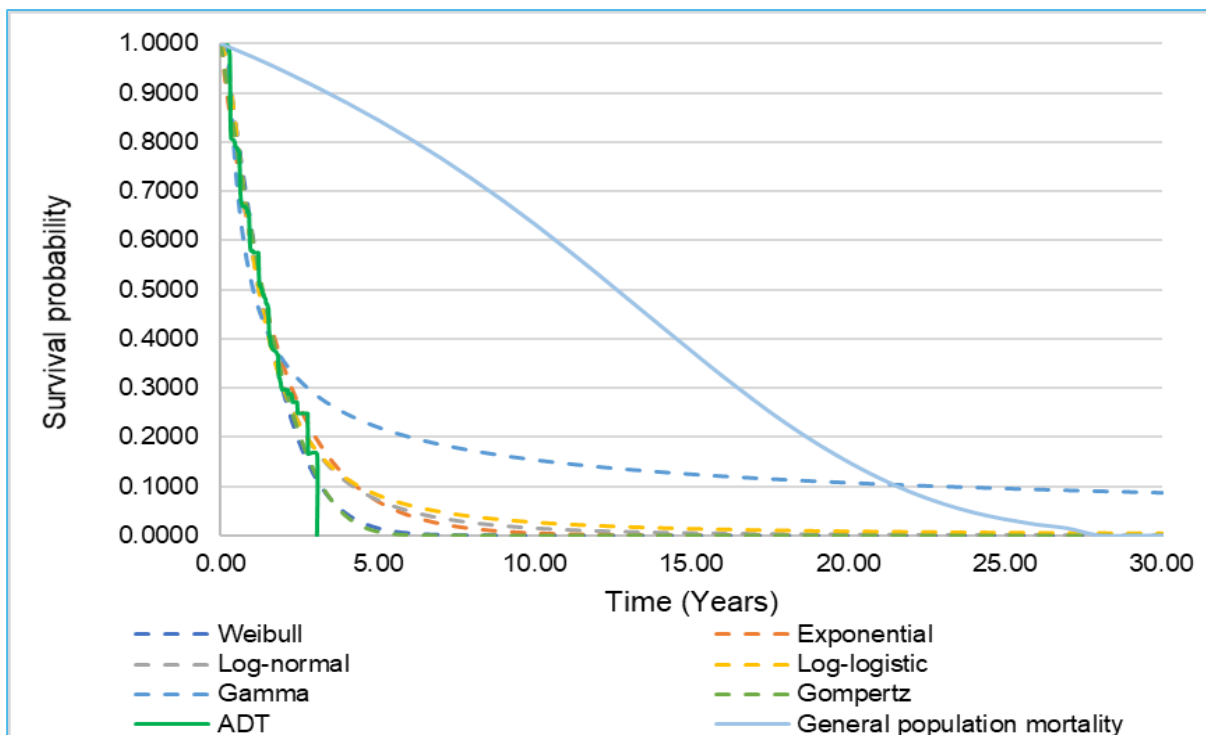
		Weibull	Wykładniczy	Log-normalny	Log-logistyczny	Gamma	Gompertz
Apalutamid + ADT	AIC	2 121,11	2 171,35	2 119,29	2 120,30	2 120,16	2 136,90
	Ranking	4	6	1	3	2	5
	BIC	2 130,49	2 176,04	2 128,67	2 129,68	2 134,24	2 146,30
	Ranking	3	6	1	2	4	5
ADT	AIC	1 710,40	1 731,44	1 680,71	1 696,92	1 660,32	1 727,10
	Ranking	4	6	2	3	1	5
	BIC	1 718,39	1 735,43	1 688,70	1 704,91	1 672,30	1 735,09
	Ranking	4	6	2	3	1	5

Długookresowe projekcje MFS dla dopasowanych krzywych przedstawiono na poniższych wykresach (zob. Wykres 7, Wykres 8). Ocena wizualna krzywych wskazuje, że wszystkie modele poza uogólnionym modelem gamma (w ramieniu ADT) wydają się dobrze dopasowane do danych MFS obserwowanych w badaniu SPARTAN. Na podstawie kryteriów statystycznych AIC/BIC, najlepiej dopasowanym modelem jest model log-normalny, przy czym również rozkłady log-logistyczny i Weibulla cechują się akceptowalną jakością dopasowania do danych. W analizie podstawowej przyjęto krzywą log-normalną, charakteryzującą się najlepszym dopasowaniem do danych oraz względnie realistyczną długookresową projekcją przeżycia. Wpływ założenia alternatywnych modeli o akceptowalnej jakości dopasowania (log-logistyczny i Weibulla) testowano w ramach analizy wrażliwości.

Wykres 7. Dopasowane modele parametryczne MFS do danych z badania SPARTAN; apalutamid + ADT.



Wykres 8. Dopasowane modele parametryczne MFS do danych z badania SPARTAN; ADT.



Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

W modelu uwzględniono ponadto logiczne ograniczenie dla wartości odsetków MFS, gwarantujące że odsetek pacjentów wolnych od przerzutów nie będzie w żadnym cyklu modelu przekraczać odsetka przeżyć całkowitych, tj. skorygowany MFS zdefiniowano jako niższą z wartości: (nieskorygowanego) MFS oraz OS.

#### 4.9.2 Modelowanie przeżycia całkowitego (OS)

Jak wspomniano w Rozdziale 4.8, w związku z ograniczoną wiarygodnością ekstrapolacji wyników analizy przeżycia całkowitego z badania *SPARTAN*, w analizie podstawowej przyjęto alternatywne podejście do modelowania OS z wykorzystaniem bardziej wiarygodnych i kompletnych wyników OS w stanie choroby przerzutowej (mCRPC; badanie *COU-AA-302*). Zgodnie ze strukturą trójstanową modelu (nmCRPC, mCRPC i zgon), przejście ze stanu nmCRPC do stanu mCRPC lub zgonu modelowano krzywą MFS (zob. Rozdział 4.9.1). W każdym cyklu obliczeniowym, dopełnienie krzywej MFS do jedności (tj. 1-MFS) wyznaczało odsetek pacjentów, u których do tego cyklu stwierdzono progresję lub zgon. Odsetek ten dzielono na „zgon przed wystąpieniem progresji” oraz „progresję niezakończoną zgonem (w tym cyklu)”, zgodnie z danymi dotyczącymi zgonów wg przyczyny w badaniu *SPARTAN (CSR SPARTAN)*.

Poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów w badaniu *SPARTAN*, u których zdarzenie MFS było związane z wystąpieniem przerzutów lub zgonem (zob. Tabela 14).

Tabela 14. Przyczyny zdarzeń MFS w badaniu *SPARTAN*.

Statystyka	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT
Populacja ITT, n	806	401
Zdarzenie MFS, w tym:, n [%]	184 [22,8%]	194 [48,4%]
Przerzuty, n [%]	175 [21,7%]	191 [47,6%]
Zgon przed wystąpieniem przerzutów, n [%]	9 [1,1%]	3 [0,7%]

Proporcja pacjentów ze zdarzeniem MFS (przerzuty lub zgon), u których zgon wystąpił bez stwierdzenia przerzutów, wynosi zatem 9/184 (4,9%) w ramieniu apalutamidu oraz 3/194 (1,5%) w ramieniu komparatora. Odsetki te przyjęto w każdym cyklu modelu w celu rozłożenia kohorty pacjentów ze zdarzeniem MFS do stanów mCRPC i zgonu. Dalsze przeżycie pacjentów z przerzutami nie zakończonymi zgonem (tj. w stanie mCRPC) modelowano zgodnie z krzywą przeżycia całkowitego z badania *COU-AA-302*.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Ze względu na istotny wpływ na przeżycie całkowite aktywnego leczenia systemowego (ABI lub ENZ) stosowanego przed chemioterapią, wykazany w rejestracyjnych badaniach RCT dla ww. leków (*COU-AA-302* dla ABI i *PREVAIL* dla ENZ), dopasowano oddzielne krzywe przeżycia dla porównywanych ramion badania *COU-AA-302* (abirateron + prednizon/prednizolon lub placebo + prednizon/prednizolon), po czym uśredniono ww. krzywe przyjmując jako wagi odsetki pacjentów otrzymujących abirateron lub enzalutamid w pierwszej linii leczenia mCRPC w porównywanych ramionach, zgodnie z przyjętą w modelu strukturą dalszego leczenia (szczegóły w Rozdziale 4.11.4, Tabela 34). Założenie braku różnic w przeżyciu pomiędzy abirateronem a enzalutamidem w pierwszej linii leczenia mCRPC jest uzasadnione publikowanymi wynikami porównania pośredniego (*Zhang 2017*).

Wykorzystane w niniejszym modelu krzywe OS dopasowano pierwotnie na potrzeby globalnego modelu ekonomicznego dla produktu Zytiga we wskazaniu leczenia mCRPC u pacjentów niewymagających jeszcze chemioterapii (model dostarczony przez wnioskodawcę). Model ten był również oceniany (dla zawężonego wskazania) przez AOTMiT w warunkach polskich (*AE Zytiga 2015*). Do danych OS z poziomu pacjentów z populacji ITT badania *COU-AA-302* dopasowano krzywe parametryczne Weibulla, wykładniczą, log-normalną, log-logistyczną i gamma. Podobnie jak w przypadku MFS, dopasowania przeprowadzono w dwóch wariantach:

- Dopasowywano jedną krzywą do obu ramion badania *COU-AA-302*, traktując rodzaj leczenia jako zmienną objaśniającą (predyktor), która ma wpływ na parametry skali dopasowywanych krzywych (modele zależne).
- Do każdego z ramion badania dopasowano odrębną krzywą, zakładając tym samym wpływ leczenia na wszystkie parametry dopasowywanych krzywych (modele niezależne).

Parametry oraz wartości kryterium informacyjnego Akaike (AIC) dopasowanych modeli przedstawia Tabela 15 (modele niezależne) i Tabela 16 (modele zależne). Dopasowane krzywe przedstawiono także na wykresie (zob. Wykres 9).

Tabela 15. Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych OS z badania *COU-AA-302*, parametry i wartości kryterium AIC (modele niezależne).

Model	Intercept	Scale	AIC
<b>Modele niezależne - placebo</b>			
Weibull	6,9693	0,4735	893,319
Log-normalny	6,8418	0,7743	904,568

Erleada (apalutamid)

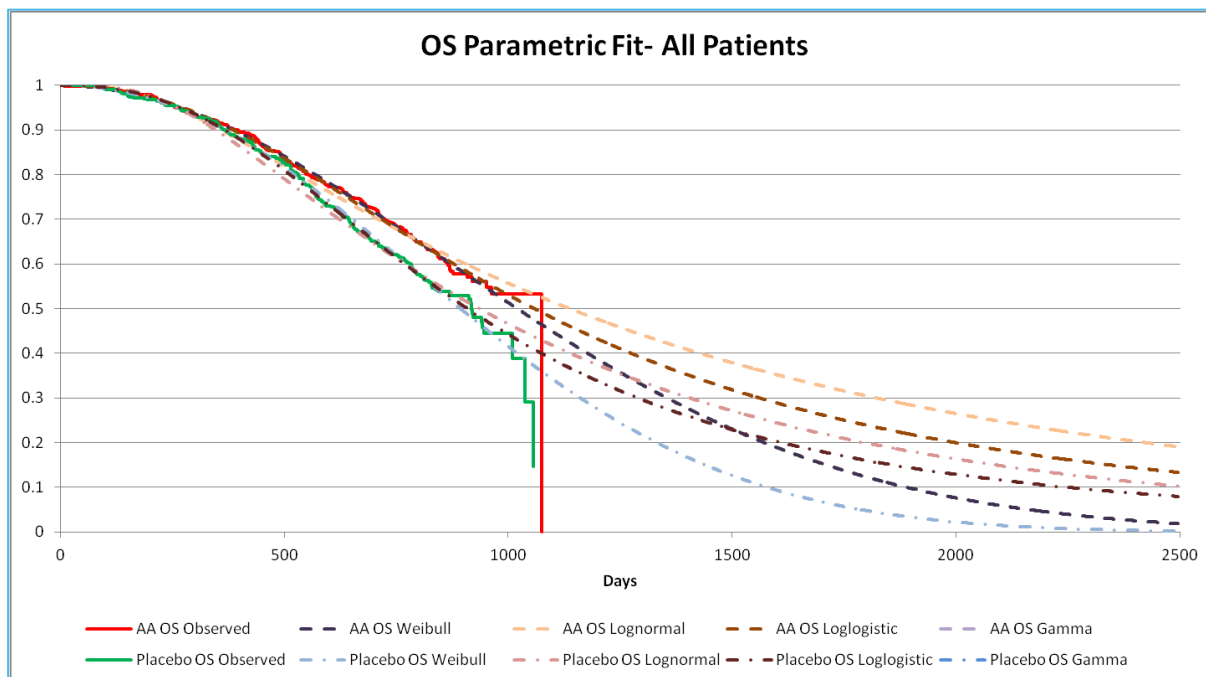
w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Model	Intercept	Scale	AIC
Log-logistyczny	6,8126	0,4125	895,094
Wykładniczy	7,3481	1,0000	1012,446
Uogólniony gamma	6,9623	0,4954	895,262
<b>Modele niezależne – abirateron</b>			
Weibull	7,1162	0,5132	877,492
Log-normalny	7,0366	0,8989	893,447
Log-logistyczny	6,9647	0,4586	878,441
Wykładniczy	7,5556	1,0000	957,690
Uogólniony gamma	7,1144	0,5245	879,483

Tabela 16. Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych OS z badania *COU-AA-302*, parametry i wartości kryterium AIC (modele zależne).

Model	Intercept	Scale	Treatment	AIC
<b>Modele zależne – placebo; abirateron</b>				
Weibull	7,0978	0,4915	-0,1167	1 769,645
Log-normalny	6,9917	0,8327	-0,1168	1 799,940
Log-logistyczny	6,9444	0,4335	-0,1185	1 773,061
Wykładniczy	7,5556	1,0000	-0,2074	1 970,136
Uogólniony gamma	7,0963	0,4981	-0,1170	1 771,637

Wykres 9. Modele parametryczne OS dopasowane do danych z badania COU-AA-302.

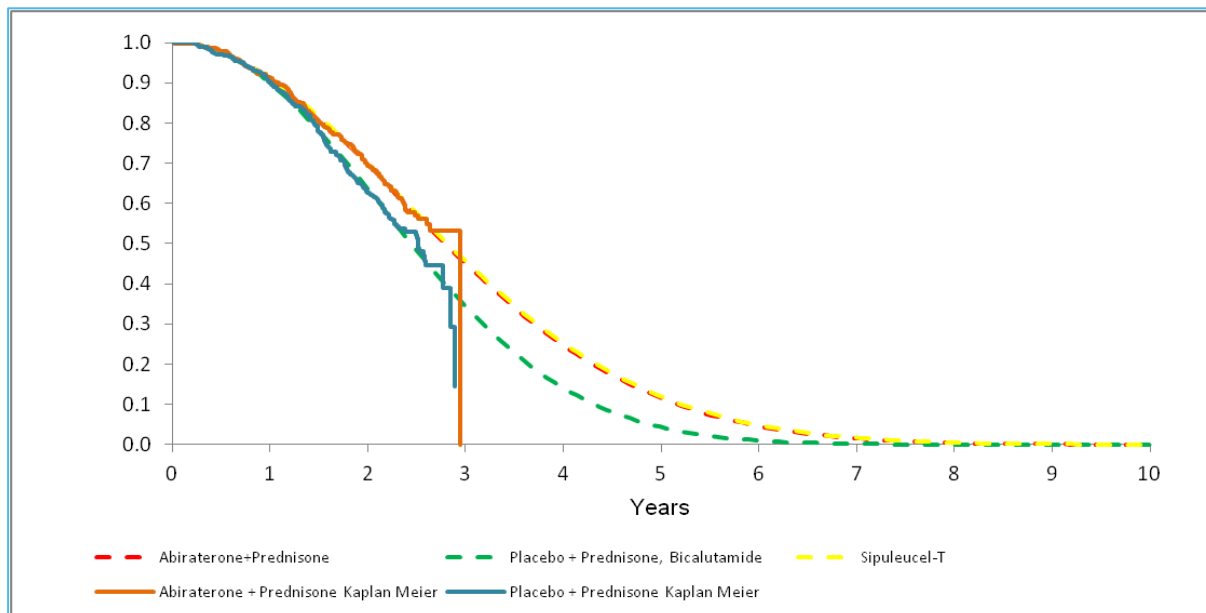


Przy pomocy kryterium informacyjnego Akaike oraz oceny wizualnej ustalono, że najlepsze dopasowanie do danych uzyskuje się wykorzystując krzywe Weibulla (najniższe wartości AIC), zarówno dla modeli niezależnych (dla obu ramion: abirateronu i placebo), jak i zależnych. Z uwagi na różną liczbę obserwacji oraz parametrów w modelach niezależnym i zależnym, ocena jakości dopasowania poprzez porównanie wartości AIC pomiędzy tymi modelami nie jest możliwa. Wizualna ocena krzywych nie wskazuje na znaczące różnice w dopasowaniu obu krzywych, w związku z czym, w celu zachowania spójności między metodyką dopasowania MFS i OS, w analizie podstawowej założono indywidualnie dopasowane modele również dla przeżycia całkowitego.

Krzywe przeżycia całkowitego użyte w analizie podstawowej (niezależne modele Weibulla) mają postać przedstawioną na Wykres 10.



Wykres 10. Czas przeżycia całkowitego u pacjentów z mCRPC, w zależności od leczenia 1 linii (abirateron + prednizon lub wyłącznie prednizon) – podstawowy model Weibulla (modele niezależne).



W deterministycznej analizie wrażliwości testowano inne modele o akceptowalnej jakości dopasowania: zależne modele Weibulla oraz niezależne modele log-logistyczne.

W modelu uwzględniono także dodatkową korektę prawdopodobieństwa zgonu o umieralność naturalną, która gwarantowała, że ryzyko zgonu chorych w modelu nie będzie niższe niż w populacji mężczyzn w danym wieku. Korekta polegała na zdefiniowaniu prawdopodobieństwa zgonu w każdym cyklu jako większej (maksimum) z wartości: prawdopodobieństwa zgonu wyznaczonego krzywą OS oraz prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej mężczyzn w Polsce ze względu na wiek (zakładając, w oparciu o charakterystykę populacji badania *SPARTAN*, wyjściowy wiek chorych równy 73,7 lat), zaczerpniętego z najbardziej aktualnych tablic trwania życia GUS (*GUS 2018*).

Analizę z uwzględnieniem wyników OS z badania *SPARTAN* testowano jako scenariusz analizy wrażliwości. Szczegóły dotyczące dopasowania krzywych OS z badania *SPARTAN* przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 10.2).

## 4.10 Użyteczności stanów zdrowia

### 4.10.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Przegląd systematyczny użyteczności przeprowadzono w celu zgromadzenia wiarygodnych informacji o jakości życia w wyróżnionych w modelu stanach zdrowia związanych z przebiegiem opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych
- Analiza streszczeń, tytułów i abstraktów
- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukaniem referencji.

Przegląd systematyczny użyteczności przeprowadzono 4 kwietnia 2019 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Medline (Pubmed) oraz Embase.

Kryteria włączenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów:

- Populacja: poszukiwano wartości użyteczności stanów zdrowia:
  - nieprzerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (nmCRPC);
  - przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (mCRPC);
- Metodyka: pierwotne badania użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem preferowanych metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D Index (wersja EQ-5D-3L lub EQ-5D-5L, zalecane przez wytyczne *AOTMiT 2016*). Do przeglądu kwalifikowano badania w postaci pełnych tekstów lub abstraktów w języku polskim i angielskim. Z przeglądu wykluczano badania, w których nie podano końcowych indeksów użyteczności lub korzystano z innych metod pomiaru niż kwestionariusz EQ-5D.

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia w bazach danych Pubmed oraz Embase.

Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	prostate or prostatic	213 114

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

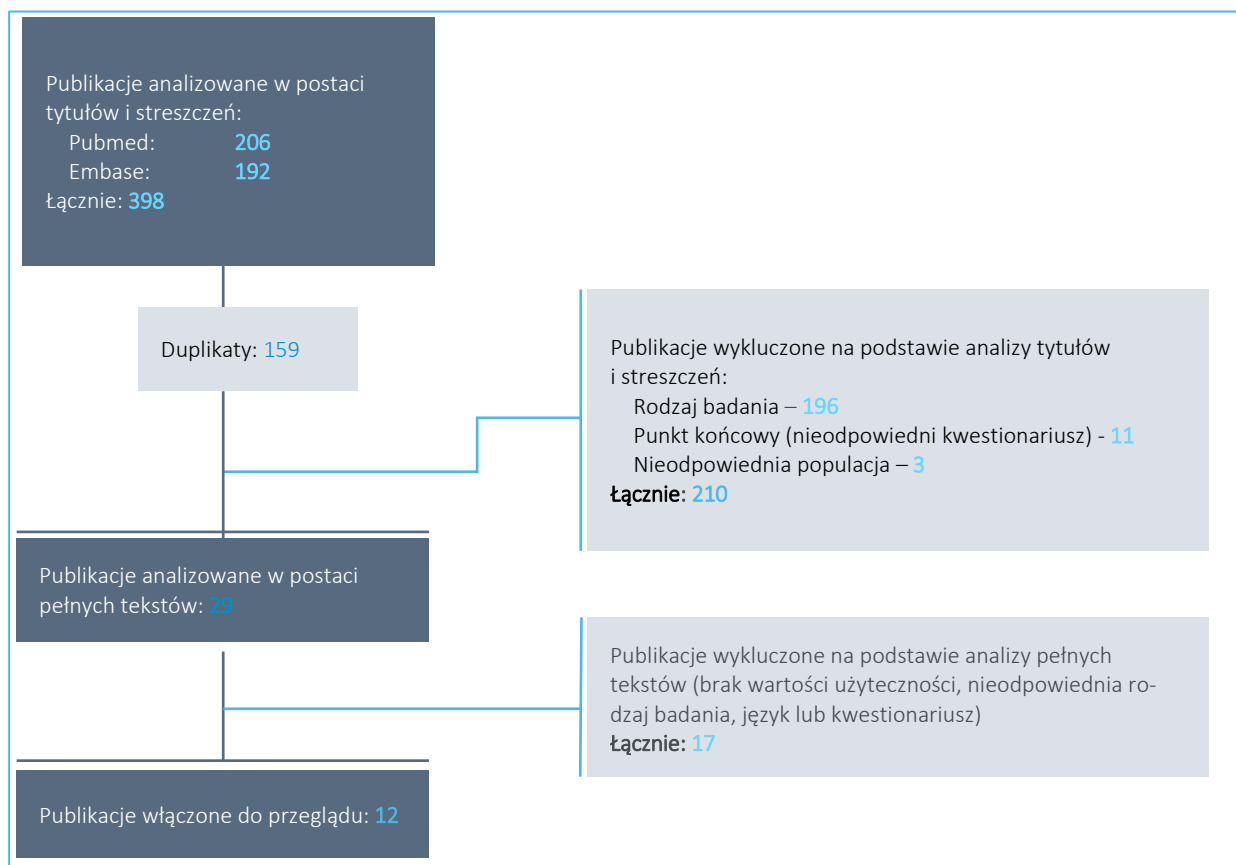
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#2	Non-Metastatic OR Metastatic	981 615
#3	Cancer OR Cancers OR Malignancy OR Malignancies OR Malignant OR Neoplasms OR Neoplasm OR Neoplasias OR Neoplasia OR Tumors OR Tumor	4 364 264
#4	„castrate resistant" OR "castration resistant"	7 062
#5	mCRPC OR nmCRPC OR CRPC OR m0CRPC	3 706
#6	#5 OR #1 AND #2 AND #3 AND #4	5 464
#7	EQ-5D OR euroquol OR eq5d OR utility OR "health-related"	246 850
#8	#6 AND #7	206
Data wyszukiwania: 4 kwiecień 2019 rok		

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	prostate or prostatic	339 754
#2	Non-Metastatic OR Metastatic	332 712
#3	Cancer OR Cancers OR Malignancy OR Malignancies OR Malignant OR Neoplasms OR Neoplasm OR Neoplasias OR Neoplasia OR Tumors OR Tumor	5 527 527
#4	„castrate resistant" OR "castration resistant"	15 350
#5	mCRPC OR nmCRPC OR CRPC OR m0CRPC	8 901
#6	#5 OR #1 AND #2 AND #3 AND #4	11 881
#7	EQ-5D OR euroquol OR eq5d OR utility OR "health-related"	344 118
#8	#6 AND #7 AND [embase]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	192
Data wyszukiwania: 4 kwiecień 2019 rok		

Wykres 11 przedstawia diagram prezentujący liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 11. Diagram opisujący proces wyszukiwania użyteczności wyróżnionych w modelu w stanach związanych z nmCRPC.



W wyniku przeglądu systematycznego baz publikacji medycznych odnaleziono 398 rekordów potencjalnie zawierających użyteczności w przebiegu nieprzerzutowego opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego. Analizie pełnych tekstów poddano 29 publikacji, z których 12 ostatecznie włączono do wyników przeglądu: *Hechmati 2012, Bahl 2015, Dearden 2019, Devlin 2017, Diels 2015, Heidenreich 2017, Lloyd 2015, Lorient 2015, Nilsson 2016, Saad 2017, Saad 2018* oraz *Skaltsa 2014*.

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT 2016* w poniższej tabeli (Tabela 19) przedstawiono zidentyfikowane badania użyteczności wraz z ich charakterystyką – metodą pomiaru użyteczności, populacją badaną, szczegółami dotyczącymi ocenianego stanu zdrowia oraz zestawieniem raportowanych użyteczności.

Tabela 19. Użyteczności oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności		
<i>Hechmati 2012</i>	EQ-5D	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów, z wysokim ryzykiem przerzutów do kości (N=36)	0,77		
		Przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (N=165)	0,59		
<i>Bahl 2015</i>	EQ-5D-3L	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami, wcześniej leczeni DOC (wartości odczytane z wykresu)	przed leczeniem kabazytakselem 0,70		
			po 10 cyklach leczenia 0,82		
<i>Dearden 2019</i>	EQ-5D	Przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego	Leczeni + nieleczeni CTH (N= 78)	0,84	
			AA + PRE	Nieleczeni CTH (N = 49)	0,87
				Leczeni CTH (N = 29)	0,78
				Leczeni + nieleczeni CTH (N = 74)	0,80
			ENZ	Nieleczeni CTH (N = 38)	0,79
				Leczeni CTH (N=36)	0,80
<i>Devlin 2017</i>	EQ-5D	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami	ENZ (N= 857)	0,85	
			PBO (N = 826)	0,84	
<i>Diels 2015</i>	EQ-5D	Oporny na kastrację rak gruczołu	nieleczeni CTH (N = 236)	0,70	

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności	
		krokowego z przerzutami	w trakcie leczenia CTH (N = 223)	0,66
			po CTH (N = 143)	0,60
			łącznie (N = 602)	0,66
<i>Heidenreich 2017</i>	EQ-5D	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami	ENZ (N = 184)	0,81
			Bikalutamid (N = 191)	0,83
			Bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu przed CTH (N=50)	0,830
<i>Lloyd 2015</i>	EQ-5D	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami	Z objawami przed CTH (N=50)	0,625
			Aktualnie otrzymujący CTH (N=17)	0,692
			Po CTH (N=46)	0,700
<i>Loriot 2015</i>	EQ-5D	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami	ENZ przed leczeniem	PBO 0,85 0,84

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności		
		po 61 tyg. leczenia (obliczone jako różnica wartości początkowej i zmniejszenia użyteczności w okresie 61 tyg. leczenia)	0,78 (zmiana od wartości wyjściowej: -0,07)	0,74 (zmiana od wartości wyjściowej: -0,10)	
Nilsson 2016	EQ-5D	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami do kości	Rad-223 (N = 220)	0,56 (zmiana od wartości wyjściowej: -0,10)	
			PBO (N = 84)	0,50 (zmiana od wartości wyjściowej: -0,16)	
Saad 2017	EQ-5D	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami z przynajmniej jednym SRE w czasie badania PREVAIL	Wyjściowo (N = 573)	0,829	
			Jakiegokolwiek SRE (N=162)	-0,11	
			Napromieniowanie lub zabieg chirurgiczny kości (N=107)	-0,06	
			Patologiczne złamanie kości (N=31)	-0,20	
			Uszkodzenia rdzenia kręgowego (N=23)	-0,24	
Saad 2018 (badanie SPARTAN)	EQ-5D-3L	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (dane odczytane z wykresu)	Apalutamid (N = 806)	wyjściowo: 0,85	2 cykl: 0,840
				3 cykl: 0,843	4 cykl: 0,849
				5 cykl: 0,489	6 cykl: 0,845
				7 cykl: 0,855	9 cykl: 0,833
				11 cykl: 0,845	13 cykl: 0,844
				17 cykl: 0,851	21 cykl: 0,858

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności	
			25 cykl: 0,848	29 cykl: 0,869
			wyjściowo: 0,86	2 cykl: 0,843
			3 cykl: 0,843	4 cykl: 0,827
			5 cykl: 0,827	6 cykl: 0,841
		PBO (N = 401)	7 cykl: 0,841	9 cykl: 0,845
			11 cykl: 0,841	13 cykl: 0,850
			17 cykl: 0,829	21 cykl: 0,822
			25 cykl: 0,820	29 cykl: 0,823
Skaltsa 2014	EQ-5D	Przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (N=236)	0,688	

Jedyną odnanioną daną prezentującą jednocześnie użyteczności EQ-5D dla obu stanów modelu (nmCRPC i mCRPC) pochodzą z abstraktu konferencyjnego *Hechmati 2012*. Badanie przeprowadzono w pięciu krajach europejskich (Francja, Włochy, Wielka Brytania, Hiszpania i Niemcy) wśród 348 urologów i onkologów oraz ich pacjentów. Łącznie zebrano dane dotyczące 3 477 pacjentów (w tym 1 170 z CRPC). Pomiaru użyteczności za pomocą kwestionariusza EQ-5D dokonano u 36 pacjentów zidentyfikowanych jako chorzy wysokiego ryzyka rozwinięcia przerzutów do kości (tj. spełniających jedno z następujących kryteriów: stopień Gleasona  $\geq 8$ ; ostatni pomiar PSA  $\geq 8$  ng/mL; czas do podwojenia stężenia PSA (PSADT)  $\leq 10$  miesięcy; dodatkowe leczenie miejscowe) oraz u 165 pacjentów z chorobą przerzutową. Średnie użyteczności wyniosły odpowiednio 0,77 (nmCRPC) i 0,59 (mCRPC), a zaobserwowane różnice były istotne statystycznie ( $p=0,0002$ ).

#### Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów



### 4.10.2 Użyteczności przyjęte w modelu

Użyteczności w modelu przyjęto dla następujących stanów zdrowotnych:

- Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC), w podziale na:
  - okres w trakcie leczenia porównywanymi interwencjami
  - okres po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami
- Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z obecnymi przerzutami (mCRPC),

uwzględniając dodatkowo utratę użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

W analizie podstawowej, użyteczności w stanie nmCRPC zaczerpnięto z niepublikowanych danych z badania *SPARTAN*. Przyjęte źródło danych uznano za najbardziej uzasadnione biorąc pod uwagę:

- Zgodność populacji badania *SPARTAN* z populacją docelową analizy
- Dużą liczebność próby w badaniu *SPARTAN*
- Ocenę użyteczności za pomocą rekomendowanej w wytycznych AOTMiT metody pomiaru (kwestionariusz EQ-5D)
- Brak pełno tekstowych publikacji dotyczących oceny użyteczności w stanie nmCRPC.

Jako użyteczność bez leczenia (tj. po zakończeniu stosowania porównywanych interwencji w badaniu *SPARTAN*) przyjęto średnią wyjściową użyteczność w badaniu (*baseline*), natomiast użyteczność w okresie leczenia apalutamidem lub placebo obliczono jako różnicę między użytecznością wyjściową a średnią zmianą względem *baseline* w trakcie leczenia w łącznej populacji badania *SPARTAN*. W analizie przyjęto użyteczności EQ-5D uzyskane dla brytyjskiego zestawu użyteczności stanów zdrowia (*value set*). Użyteczność w trakcie leczenia przyjęto na jednakowym poziomie dla APA+ADT i ADT, przy czym - jak wcześniej wspomniano - w stanie tym uwzględniono oddzielnie utratę jakości życia związaną ze zdarzeniami niepożądanymi.

Wystąpienie przerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) wiąże się ze znaczną redukcją jakości życia, zwłaszcza w późniejszej fazie progresji nowotworu, kiedy najczęściej ujawniają się objawy przerzutów do kości. W badaniu *SPARTAN* mierzono użyteczność również po wystąpieniu przerzutów (średnia wartość EQ-5D wyniosła ██████ dla brytyjskiego zestawu użyteczności), jednak użyteczności te odzwierciedlają wyłącznie początkowe, zazwyczaj bezobjawowe stadium choroby (użyteczność w badaniu *SPARTAN* mierzono maksymalnie do 12 miesięcy po wystąpieniu

przerzutów) i nie są reprezentatywne dla zbiorczego stanu mCRPC obejmującego okres od wystąpienia przerzutów do stwierdzenia zgonu. Biorąc pod uwagę, że horyzont modelu jest znacznie dłuższy i obejmuje różne fazy progresji choroby przerzutowej, uznano za niezasadne wykorzystanie użyteczności mCRPC z badania *SPARTAN* w analizie podstawowej. W związku z powyższym, podstawowe użyteczności w stanie przerzutowego CRPC zaczerpnięto z badań: *COU-AA-302* – rejestracyjnego badania RCT III fazy porównującego abirateron i placebo w leczeniu mCRPC przed zastosowaniem chemioterapii (główna publikacja *Ryan 2013*), oraz *COU-AA-301*, rejestracyjnego badania RCT III fazy porównującego abirateron i placebo w leczeniu mCRPC po zastosowaniu chemioterapii (główna publikacja *de Bono 2011*). Użyteczności EQ-5D z ww. badań zaczerpnięto z modelu globalnego dla produktu Zytiga w leczeniu mCRPC przed chemioterapią, dostarczonego przez wnioskodawcę (dane niepublikowane). Użyteczność pacjentów w badaniach *COU-AA-302* i *COU-AA-301* uznano za bardziej reprezentatywne dla przeciętnej jakości życia pacjentów w stadium przerzutowym, w którym następuje gwałtowne pogorszenie jakości życia wskutek rozwinięcia objawów przerzutów do kości. Aby możliwie realistycznie uwzględnić wpływ progresji choroby na jakość życia w czasie, w stanie mCRPC zdefiniowano dwie użyteczności – użyteczność w okresie przed progresją choroby (podczas leczenia pierwszej linii przed chemioterapią) oraz po progresji. Odsetki pacjentów przebywających w ww. podstanach mCRPC określono w oparciu o przebieg krzywych PFS dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z badania *COU-AA-302*. Proces dopasowania modeli parametrycznych PFS przeprowadzono analogicznie jak dla OS (zob. Rozdział 4.9.2); szczegółowe omówienie przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 10.3).

W badaniach *COU-AA-302* i *COU-AA-301*, HRQoL mierzono za pomocą kwestionariusza FACT-P, a użyteczności EQ-5D wyznaczono metodą mapowania z zastosowaniem taryfy brytyjskiej i algorytmu mapującego ze skali FACT-P na EQ-5D-3L opublikowanego w *Diels 2015*. Średnią użyteczność w badaniu *COU-AA-302* (■) przyjęto jako użyteczność dla stanu mCRPC wolnego od progresji choroby, co jest uzasadnione faktem, że jakość życia w badaniu mierzono w okresie otrzymywania leczenia pierwszej linii mCRPC (przed chemioterapią). Z kolei średnią użyteczność w badaniu *COU-AA-301* (■) uznano za reprezentatywną dla stanu mCRPC po progresji choroby, co jest uzasadnione faktem, że do badania włączano pacjentów po progresji choroby po chemioterapii mCRPC.

Podsumowując, pacjentom w stanie mCRPC przypisywano w każdym cyklu modelu średnią użyteczność w okresie przed i po progresji, ważoną udziałem chorych w danym podstanie mCRPC. Jako że użyteczność w okresie po progresji jest niższa niż w fazie PFS, średnia użyteczność przypisana w mode-



## 4.11 Analiza kosztów

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty leków,
- Koszty podania / wydania leków,
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty monitorowania choroby,
- Koszty kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego po wystąpieniu przerzutów,
- Koszty opieki terminalnej.

Kalkulację poszczególnych składowych kosztu całkowitego omówiono w kolejnych podrozdziałach.

### 4.11.1 Koszty ocenianych interwencji

Uwzględnione w analizie ceny jednostkowe leków refundowanych pochodzą z najbardziej aktualnych danych NFZ i MZ:

- obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 maja 2019 r. (MZ 30/04/2019),
- komunikatu NFZ DGL o liczbie i wartości refundacji w 2019 roku (DGL 29/05/2019)
- komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2019 r. (DGL 04/06/2019).

#### 4.11.1.1 Erleada (apalutamid)

Wnioskowana cena urzędowa leku Erleada została dostarczona przez wnioskodawcę, szczegóły dotyczące warunków refundacji leku Erleada zostały opisane w rozdziale 2.5. W poniższej tabeli przedstawiono ceny jednostkowe apalutamidu w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Tabela 21. Cena jednostkowa produktu Erleada (120 tabl. a 60 mg)

Wariant	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Bez uwzględnienia RSS (cena urzędowa)	■	■	■	■
Z uwzględnieniem RSS (cena efektywna, max. cena dla szpitali)	■	■	■	■

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Zgodnie z *ChPL Erleada* w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów zalecana dawka to 240 mg (cztery tabletki po 60 mg) doustnie w jednorazowej dawce dobowej (*ChPL Erleada*), przy czym w przypadku wystąpienia objawów toksyczności stopnia  $\geq 3$ . lub trudnych do tolerowania działań niepożądanych istnieje możliwość zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania leczenia według schematu określonego w *ChPL*. W badaniu *SPARTAN*, intensywność dawki (RDI) apalutamidu wyniosła [REDAKOWANE], co odpowiada średniej dawce dobowej w wysokości [REDAKOWANE] (wyniki nieopublikowane z badania *SPARTAN*; analiza danych z poziomu pacjentów, data odcięcia 19 maj 2017 rok). Ponieważ zarówno dawka początkowa apalutamidu, jak i zasady modyfikacji dawkowania w badaniu *SPARTAN* były zgodne z określonymi w opisie programu i *ChPL*, wykorzystanie w modelu średniej rzeczywistej dawki z badania jest bardziej uzasadnione niż założenie dawki planowej. W związku z powyższym, w analizie podstawowej przyjęto dawkę rzeczywistą (z uwzględnieniem RDI), natomiast planowe zużycie leku testowano w ramach analizy wrażliwości. W poniższej tabeli przedstawiono sposób kalkulacji rocznego kosztu leczenia apalutamidem w dawce planowej (RDI = 100%) oraz w dawce rzeczywistej (RDI = [REDAKOWANE]).

Tabela 22. Roczny koszt leku Erleada.

Wariant	Dawka dzienna	Zużycie roczne	Koszt opakowania	Roczny koszt leku
Analiza wrażliwości (dawkowanie planowe, RDI = 100%)	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Analiza podstawowa (dawkowanie rzeczywiste, RDI = [REDAKOWANE])	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]

\* przyjęto, że rok ma 365,25 dni.

W modelu założono, że leki podawane doustnie będą wydawane pacjentom raz na trzy miesiące i ich administracja będzie rozliczana w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (zał. 1 do *NFZ 30/2018*).

Tabela 23. Roczny koszt związany z przepisaniem/wydaniem leku Erleada.

Założenie	Świadczenie	Wycena świadczenia, źródło	Roczny koszt podania leku
Lek jest wydawany raz na kwartał	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł zał. 1 do <i>NFZ 30/2019</i>	432,64 zł

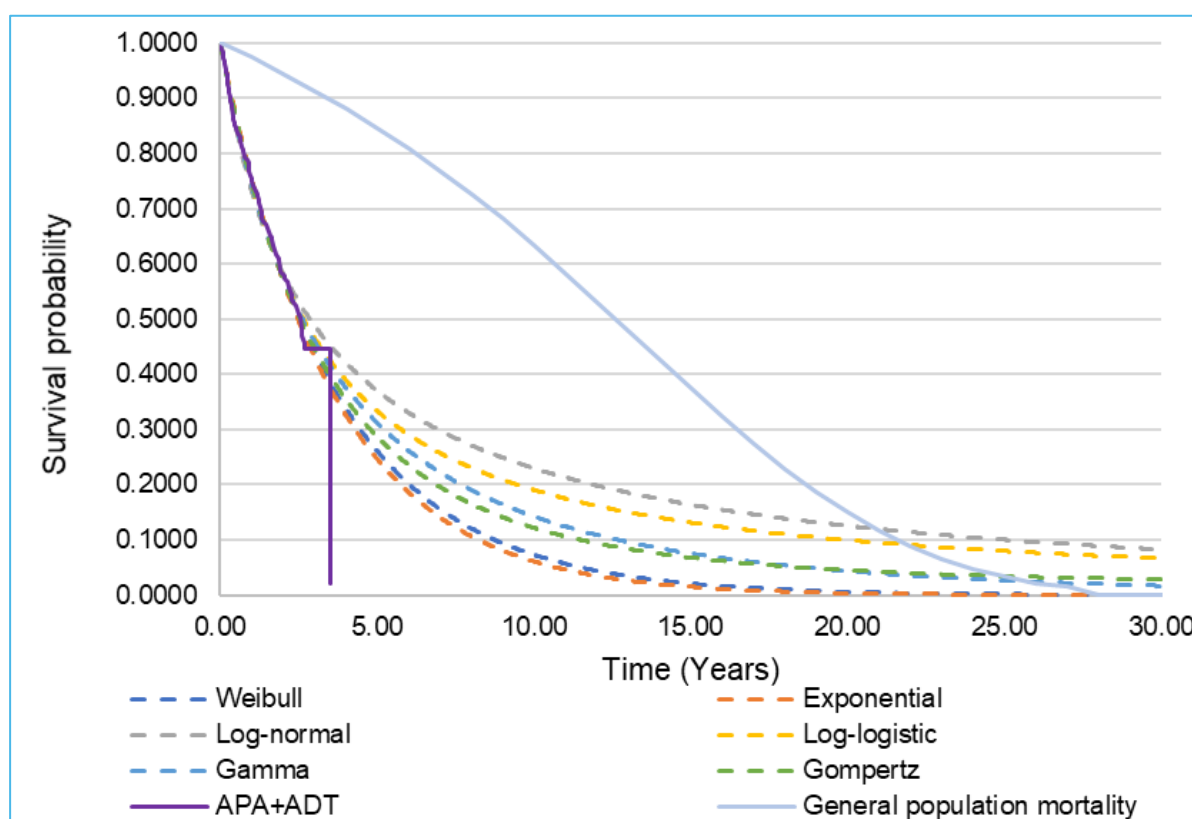
Apalutamid w leczeniu chorych na nmCRPC należy przyjmować w połączeniu z terapią deprivacji androgenowej (ADT). Koszty ADT zostały omówione w Rozdziale 4.11.1.2).

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Czas trwania leczenia apalutamidem w modelu określono zgodnie z przebiegiem krzywej czasu do zakończenia leczenia (TTTD) w ramieniu ADA+ADT badania SPARTAN. Porównanie krzywych Kaplana-Meiera TTTD i przeżycia wolnego od przerzutów (MFS), przedstawione w Rozdziale 4.8.1 (zob. Wykres 6), wskazuje, że założenie czasu leczenia na poziomie MFS nie jest zasadne, gdyż znaczny odsetek pacjentów zakończył leczenie z innych przyczyn niż progresja (najczęściej powodu nieakceptowalnej toksyczności lub decyzji pacjenta). W konsekwencji, krzywa TTTD znajdowała się poniżej krzywej MFS w całym horyzoncie badania SPARTAN (Wykres 6). W związku z powyższym, do indywidualnych danych z poziomu pacjenta, dotyczących czasu stosowania apalutamidu w badaniu SPARTAN, dopasowano sześć modeli parametrycznych opartych na alternatywnych rozkładach czasu leczenia (Weibulla, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny, wykładniczy, Gompertza i uogólniony rozkład gamma). Wykresy przebiegu poszczególnych krzywych przedstawiono poniżej (zob. Wykres 12).

Wykres 12. Modele parametryczne TTTD w ramieniu APA+ADT.



Zgodnie z kryteriami statystycznymi AIC/BIC, model wykładniczy charakteryzował się najlepszym dopasowaniem do danych obserwacyjnych (zob. Tabela 24).

Tabela 24. Kryteria statystyczne jakości dopasowania parametrycznych modeli TTTD do danych z badania SPARTAN.

		Weibull	Wykładniczy	Log-normalny	Log-logistyczny	Gamma	Gompertz
Apalutamid + ADT	AIC	3 914.93	3 913.48	3 917.84	3 915.40	3 914.92	3 914.70
	Ranking	4	1	6	5	3	2
	BIC	3 924.31	3 918.17	3 927.22	3 924.77	3 928.99	3 924.10
	Ranking	3	1	5	4	6	2

Mediana TTTD dla modelu wykładniczego odpowiadała również ściśle medianie czasu leczenia dla estymatora Kaplana-Meiera (2,50 vs 2,52 roku), potwierdzając dobre dopasowanie modelu wykładniczego. Również ocena wizualna dopasowanych krzywych: MFS (podstawowy model log-normalny) i TTTD (wykładniczy) wskazuje na utrzymywanie się względnie stałego odstępu między krzywymi (tj. różnicy między odsetkiem osób wolnych od przerzutu i leczonych), podobnie jak miało to miejsce w badaniu SPARTAN (zob. Wykres 6). Na podstawie powyższego, w analizie podstawowej przyjęto krzywą wykładniczą dla czasu leczenia apalutamidem, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano inne alternatywne krzywe o akceptowalnej jakości dopasowania (Gomperta i Weibulla).

#### 4.11.1.2 Terapia deprywacji androgenowej (ADT)

Substancjami czynnymi zaliczanymi do ADT, które w Polsce są finansowane w leczeniu raka gruczołu krokowego są:

- analogi hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRHa) – goserelina, leuprorelina i tryptorelina;
- antagoniści hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) – degarelik;
- antyandrogeny – bikalutamid i flutamid.

W analizie podstawowej uwzględniono leki z pierwszych dwóch grup (goserelina, leuprorelina i tryptorelina i degarelik), pominięto natomiast antyandrogeny ze względu na ich znikome stosowanie w badaniu SPARTAN (0,7% łącznej populacji; dane niepublikowane zaczerpnięte z CSR SPARTAN).

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące cen oraz zużycia (liczonego zgodnie z dawkowaniem określonym w poszczególnych ChPL) aktualnie refundowanych preparatów zawierających goserelinę, leuprorelinę, tryptorelinę i degarelik. Koszt refundacji NFZ za opakowanie przyjęto na poziomie niższego z kosztów opakowania: 1) obliczonego na podstawie danych DGL NFZ za styczeń-luty 2019 roku

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

(DGL 29/05/2019) oraz 2) kwoty refundacji (tj. różnicy między ceną detaliczną a dopłatą świadczeniobiorcy) z Obwieszczenia MZ na 1 maja 2019 r. (MZ 30/04/2019). Podejście to jest uzasadnione m.in. faktem, że dostępne dane DGL nie uwzględniają wprowadzonej od 1 maja 2019 r. znaczącej obniżki limitu finansowania degareliksu; w konsekwencji, w niektórych przypadkach ceny efektywne wynikające z DGL nie odzwierciedlały aktualnych warunków refundacji.

Tabela 25. Informacje dotyczące kosztów i zużycia gosereliny, leuproreliny, tryptoreliny oraz degareliksu (MZ 30/04/2019, DGL 29/05/2019).

Nazwa, postać i zawartość opak	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Dawka dobową [mg]	Zawartość opakowania [mg]	Liczba dni terapii jednym opakowaniem	Kwota refundacji / opak. (PPP):		Odpłatność pacjenta / opak. [zł]
					wg DGL [zł]	wg Obwieszczenia MZ [zł]	
<b>Goserelina</b>							
Reseligo, implant w amp.-strz., 10,8 mg	8,96	0,13	10,8	84	531,53	531,50	8,96
Reseligo, implant w amp.-strz., 3,6 mg	3,20	0,13	3,6	28	177,20	177,20	3,20
Xanderla, implant w amp.-strz., 3,6 mg	3,20	0,13	3,6	28	177,15	177,15	3,20
Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10,8 mg	8,96	0,13	10,8	84	507,10	507,08	8,96
Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	83,21	0,13	3,6	28	177,20	177,20	83,21
Zoladex LA, implant podskórny, 10,8 mg	304,86	0,13	10,8	84	546,76	532,24	304,86
<b>Leuprorelina</b>							
Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg	83,48	0,25	22,5	91	570,83	570,26	83,48
Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	83,49	0,25	45	183	1 141,29	1 140,51	83,49
Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7,5 mg	95,32	0,25	7,5	30	190,09	190,09	95,32
Leuprostin, implant, 3,6 mg	26,38	0,12	3,6	30	190,09	190,09	26,38

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów



Nazwa, postać i zawartość opak	Wysokość dopłaty świadczenia	Dawka dobową [mg]	Zawartość opakowania [mg]	Liczba dni terapii jedynym opak	Kwota refundacji / opak. (PPP):		Odpłatność pacjenta / opak. [zł]
Leuprostin, implant, 5 mg	9,60	0,05	5	91	559,24	559,13	9,60
<b>Tryptorelina</b>							
Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11.25 mg	42,81	0,12	11,25	91	570,55	570,26	42,81
Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3.75 mg	122,90	0,13	3,75	28	177,99	177,20	122,90
<b>Degareliks</b>							
Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 240 mg	9,48	7,89	240	30	1 791,23	1 348,13	9,48
Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 80 mg	3,20	2,63	80	30	598,94	451,54	3,20

W analizie podstawowej, udziały poszczególnych leków w zużyciu ADT zaczerpnięto z badania SPARTAN (dane niepublikowane z CSR SPARTAN, dotyczące leczenia towarzyszącego w grupach placebo i apalutamidu). Odsetki pacjentów stosujących dany ADT w badaniu SPARTAN przekalowano następnie w ten sposób, aby suma częstości stosowania uwzględnionych substancji czynnych wynosiła 100% (zob. Tabela 27).

Tabela 26. Częstość stosowania poszczególnych ADT w badaniu SPARTAN

Substancja czynna	Liczba [%] leczonych w badaniu SPARTAN (populacja łączna)	Udział (przeskalowany do 100%)
Degareliks	██████	████
Goserelina	██████	████
Leuprorelina	██████	████
Tryptorelina	██████	████

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Ze względu na różny zakres wskazań refundacyjnych poszczególnych leków z grupy ADT, udziały wyznaczone na podstawie liczby zrefundowanych opakowań wg DGL nie odzwierciedlają wiarygodnie struktury leczenia w rozważanej populacji (przykładowo, w przeciwieństwie do analogów GnRHa, degareliks jest refundowany wyłącznie w zaawansowanych stadiach choroby, stąd jego udział w populacji CRPC jest prawdopodobnie wyższy niż wynikałoby to z danych DGL obejmujących wszystkie wskazania). Z tego względu, udziały ADT na podstawie DGL uwzględniono wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.

Z powodu braku danych dotyczących częstości stosowania poszczególnych substancji czynnych w podziale na nmCRPC i mCRPC, przyjęto dla uproszczenia taką samą strukturę zużycia ADT w obu stanach zdrowotnych.

Ostatecznie, na podstawie danych dotyczących kosztów refundacji substancji czynnych zaliczających się do ADT oraz ich zużycia w terapii CRPC oszacowano roczne koszty terapii ADT w Polsce (zob. Tabela 27).

Tabela 27. Roczny koszt terapii ADT (wg dawki planowej).

Substancja czynna	Waga: udział terapii (badanie SPARTAN)	Dzienne koszty [zł/pacj/]		Roczne koszty [zł/pacj.]	
		PPP	PPP+P	PPP	PPP+P
Degareliks	■	18,37	18,50	6 711,34	6 758,80
Goserelina	■	6,29	6,69	2 298,95	2 444,49
Leuprorelina	■	6,24	6,81	2 278,52	2 488,72
Tryptorelina	■	6,25	6,73	2 281,17	2 458,66
Średni ważony roczny koszt terapii ADT				2 483,54 zł	2 665,79 zł

Roczny koszt terapii ADT z perspektywy płatnika publicznego wynosi 2 483,54 zł w przeliczeniu na chorego. Dla lepszego zobrazowania poziomu współpłacenia chorego, w tabeli podano równolegle koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego (średnia 2 665,79 zł w przeliczeniu na chorego), przy czym w analizie uwzględniono wyłącznie perspektywę płatnika publicznego (uzasadnienie przedstawiono w Rozdziale 4.3).

Analogicznie jak w kalkulacji kosztów apalutamidu (por. Rozdział 4.11.1.1), w obliczeniu rocznego kosztu ADT uwzględniono intensywność dawki zaczerpniętą z nieopublikowanych wyników badania SPARTAN (analiza danych z poziomu pacjentów, data odcięcia 19 maj 2017 rok). W analizie przyjęto, że RDI dla terapii ADT w ramieniu APA+ADT jest równa intensywności dawki apalutamidu w badaniu SPAR-

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

TAN, tj. wynosi [REDAKTOWANO], natomiast RDI terapii ADT stosowanej bez połączenia z apalutamidem odpowiada intensywności dawki w ramieniu placebo ([REDAKTOWANO] Tabela 28).

Tabela 28. Roczny koszt terapii ADT (wg dawki rzeczywistej).

Koszt	RDI	Roczne koszty po uwzględnieniu RDI [zł/pacj.]	
		PPP	
Średni roczny koszt terapii ADT stosowanej w skojarzeniu z APA	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Średni roczny koszt terapii ADT stosowanej bez skojarzenia z APA	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

Roczny koszt terapii ADT po uwzględnieniu rzeczywistej intensywności dawki wynosi [REDAKTOWANO]

W modelu założono, że terapia deprywacji androgenowej jest stosowana do końca życia pacjentów.

#### 4.11.2 Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia nmCRPC

Na koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia apalutamidem składają się wizyty monitorujące w programie lekowym oraz ryczałt za diagnostykę w programie. Koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z wykonaniem programu naliczono w modelu oddzielnie, przy kalkulacji kosztów związanych z wydaniem leku, zakładając rozliczenie jednej wizyty co trzy miesiące (zob. Rozdział 4.11.1.1). Zgodnie z projektem opisu wnioskowanego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów apalutamidem (ICD-10 C61)” (*Program Erleada 2019*), monitorowanie leczenia apalutamidem będzie wymagać wykonania badań diagnostycznych z częstotliwością co 3 miesiące. W związku z powyższym zasadne jest założenie, że wydanie/przepisanie leku i skierowanie na badania diagnostyczne mogą być rozliczone w ramach tego samego świadczenia ambulatoryjnego. Z tego powodu w ramach kosztu monitorowania nie było konieczne doliczanie dodatkowych wizyt ambulatoryjnych.

Zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego (*Program Erleada 2019*) jest zbliżony do diagnostyki podczas leczenia abirateronem i enzalutamidem w istniejącym programie B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” (*MZ 30/04/2019*). W związku z tym, kwotę rocznego ryczałtu za diagnostykę we wnioskowanym programie leczenia apalutamidem przyjęto na poziomie obowiązującego ryczałtu w programie B.56, tj. 2 758,08 zł (zob. Tabela 29).

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Tabela 29. Wycena świadczenia ryczaftu za diagnostykę w programie B.56.

Świadczenie	Kod świadczenia	Koszt	Źródło
Diagnostyka w programie leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	5.08.08.0000063	2 758,08 zł	Zał. 2 do NFZ 30/2019

Zgodnie z zasadami rozliczenia ryczaftu za diagnostykę w programach lekowych, koszt diagnostyki naliczono w modelu proporcjonalnie do liczby miesięcy przebywania w programie (tj. czasu trwania leczenia apalutamidem).

Koszty diagnostyki i monitorowania w okresie stosowania wyłącznie leczenia standardowego (ADT), tj. w całym okresie przebywania w stanie nmCRPC w ramieniu komparatora oraz w okresie od zakończenia leczenia apalutamidem do wystąpienia progresji (tj. u pacjentów, którzy zakończyli leczenie przed progresją choroby, np. z powodu zdarzeń niepożądanych) w ramieniu APA+ADT, zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla abirateronu stosowanego przed chemioterapią, ocenianej przez AOTMIIT w ramach zlecenia 108/2015 (*AE Zytiga 2015*). W niniejszej analizie przyjęto, że zakres monitorowania i diagnostyki w fazie nmCRPC będzie zbliżony do monitorowania w okresie przed progresją u pacjentów stosujących prednizon przed chemioterapią mCRPC. Koszt miesięczny monitorowania oszacowano na 82,30 zł (*AE Zytiga 2015*). Jako że koszt ten odzwierciedlał stan na 2015 roku, dokonano aktualizacji kosztu na 2019 r. z uwzględnieniem skumulowanego wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie” za lata 2016-2018, wynoszącego 102,4% (dane publikowane przez Główny Urząd Statystyczny). Ostatecznie, roczny koszt monitorowania w okresie stosowania ADT w stanie nmCRPC oszacowano na  $12 \times 82,30 \text{ zł} \times 1,024 = 1\,011,30 \text{ zł}$ . Przyjęto, że koszt ten będzie stały w czasie, tj. w okresie pierwszych 6 miesięcy wyniesie  $1\,011,30 \text{ zł} / 2 = 505,65 \text{ zł}$  (zob. Tabela 30).

Tabela 30. Koszty wizyt i monitorowania podczas leczenia ADT w stanie nmCRPC

Kategoria kosztów	Koszt	Źródło
Koszty związane z leczeniem nmCRPC w pierwszych 6 miesiącach po diagnozie	APA + ADT (po zakończeniu leczenia ADA)	505,65 zł
	ADT	505,65 zł
Koszty związane z leczeniem nmCRPC po 6 miesiącach od diagnozy (na rok)	APA + ADT (po zakończeniu leczenia ADA)	1 011,30 zł
	ADT	1 011,30 zł

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

### 4.11.3 Koszty zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3-4, występujące u  $\geq 2\%$  pacjentów w co najmniej jednym ramieniu badania *SPARTAN*. Częstości poszczególnych AEs zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ( $\geq 2\%$ ) w badaniu *SPARTAN*.

Zdarzenie niepożądane	APA + ADT	ADT
Nadciśnienie	14,32%	11,81%
Krwiomocz	1,62%	2,01%
Wodonercze	0,87%	2,76%
Retencja moczu	0,87%	2,26%
Omdlenie	2,12%	1,01%

Tabela 32 przedstawia zestawienie kosztów jednostkowych zdarzeń niepożądanych, wraz ze źródłami obliczeń.

Tabela 32. Koszty jednego epizodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Koszt (źródło)
Nadciśnienie	64,53 zł (= 33,00 zł + 31,53 zł) Świadczenie „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”, Kod świadczenia: 5.30.00.0000011 oraz leki na nadciśnienie Koszty leczenia nadciśnienia przyjęto zgodnie z założeniami przedstawionymi w analizie ekonomicznej dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem (AE <i>Tafinlar</i> <sup>®</sup> , <i>Mekinist</i> <sup>®</sup> 2015). Koszty wyznaczone na rok 2015 przeniesiono do niniejszej analizy uwzględniając wskaźnik CPI w kategorii „Zdrowie” (NFZ 64/2018, AE <i>Tafinlar</i> <sup>®</sup> , <i>Mekinist</i> <sup>®</sup> 2015)
Krwiomocz	654,02 zł L86 Badania w zakresie dróg moczowych ( <i>Statystyki JGP</i> za 2016 r.)
Wodonercze	4 019,26 zł L84E Inne choroby nerek > 65 r.ż. ( <i>Statystyki JGP</i> za 2016 r.)
Retencja moczu	463,28 zł L27 Zaburzenia odpływu moczu ( <i>Statystyki JGP</i> za 2016 r.)
Omdlenie	1 281,11 zł E71 Omdlenie i zapaść

Zdarzenie niepożądane	Koszt (źródło)
-----------------------	----------------

(Statystyki JGP za 2016 r.)

Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych przypadający na jednego leczonego, obliczono jako sumę iloczynów odsetków (Tabela 31) i kosztów jednostkowych (Tabela 32) poszczególnych zdarzeń. Koszt ten wyniósł odpowiednio 86,03 zł (APA+ADT) i 155,20 zł (w ramieniu ADT).

#### 4.11.4 Koszty dalszych linii leczenia (aktywne leczenie mCRPC)

W modelu uwzględniono koszty systemowego leczenia CRPC w stadium przerzutowym (maksymalnie trzy linie leczenia), refundowanego w Polsce w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii. Na chwilę obecną, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” finansowane są następujące substancje czynne:

- Abirateron (produkt leczniczy Zytiga), stosowany w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem:
  - w pierwszej linii leczenia (przed stosowaniem chemioterapii) u pacjentów w stadium Gleasona < 8 i w stanie sprawności ECOG = 0
  - w drugiej linii leczenia (po zastosowaniu chemioterapii z udziałem docetakselu) u pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-1, którzy nie otrzymywali w pierwszej linii abirateronu i enzalutamidu
- Enzalutamid (produkt leczniczy Xtandi), stosowany w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem:
  - w drugiej linii leczenia (po zastosowaniu chemioterapii z udziałem docetakselu) u pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-1, którzy nie otrzymywali w pierwszej linii abirateronu i enzalutamidu
- Dichlorek radu Ra-223 (produkt leczniczy Xofigo):
  - U pacjentów z progresją po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch linii leczenia systemowego (lub wcześniej, pod warunkiem braku możliwości zastosowania innej metody leczenia systemowego), z obecnością co najmniej 6 przerzutów do kości i brakiem przerzutów do narządów trzewnych.

Standardową chemioterapię pierwszej linii stanowi terapia docetakselem w połączeniu z prednizonem, finansowana w ramach katalogu chemioterapii.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów



- w I linii leczenia:
  - zgodnie z aktualnymi na chwilę obecną warunkami refundacji, leczenie przed chemioterapią w programie lekowym będzie stosowane u pacjentów w stanie sprawności ECOG/WHO = 0 (76,4% pacjentów, na podstawie badania *COU-AA-302, Fizazi 2015*) w stopniu Gleasona < 8 (48,1%; na podstawie badania *COU-AA-302, Fizazi 2015*); aktualnie w ww. wskazaniu refundowany jest octan abirateronu, jednak biorąc pod uwagę pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dotyczącą finansowania enzalutamidu przed chemioterapią (*RP AOTMiT 80/2018*) przyjęto w kalkulacji kosztów jednakowe udziały abirateronu i enzalutamidu, zakładając, że w horyzoncie analizy kryteria do stosowania obu leków w programie zostaną ujednoczone (założenie jednakowych udziałów uzasadnione dodatkowo zbliżonymi kosztami i skutecznością obu leków)
  - pozostali pacjenci (nie leczeni aktywnie przed chemioterapią) otrzymują w pierwszej linii leczenia docetaksel w skojarzeniu z prednizonem
- w dalszych liniach leczenia:
  - pacjenci leczeni docetaksem w pierwszej linii, będący w stanie sprawności ECOG = 0 lub 1 (87,5% na podstawie badania *COU-AA-301*), otrzymają w drugiej linii abirateron lub enzalutamid; założono przy tym jednakowe udziały rynkowe abirateronu i enzalutamidu (założenie uzasadnione zbliżonymi kosztami i skutecznością, jak również brakiem dostępnych danych DGL dotyczących zużycia octanu abirateronu w podziale na linie leczenia)
  - Na podstawie liczby pacjentów leczonych dichlorkiem radu w 2018 roku oszacowano, że 10% pacjentów leczonych w drugiej lub trzeciej linii otrzyma produkt Xofigo
  - Pozostali pacjenci otrzymają docetaksel (w skojarzeniu z prednizonem) w ramach drugiej linii leczenia.

Strukturę dalszego leczenia oszacowaną przy omówionych założeniach i przyjętą w analizie podstawowej przedstawia Tabela 34.

Tabela 34. Udział chorych na mCRPC otrzymujących kolejne linie leczenia – analiza podstawowa.

Substancja czynna	APA + ADT	ADT
<b>1 linia leczenia</b>		
Abirateron + prednizon	18,4%	18,4%
Enzalutamid	18,4%	18,4%

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów



Substancja czynna	APA + ADT	ADT
Docetaksel + prednizon	63,3%	63,3%
<b>2 linia leczenia</b>		
Abirateron + prednizon	27,7%	27,7%
Enzalutamid	27,7%	27,7%
Docetaksel + prednizon	34,7%	34,7%
Dichlorek radu Ra 223	10,0%	10,0%
<b>3 linia leczenia</b>		
Dichlorek radu Ra 223	10,0%	10,0%

Jako że obecne kryteria kwalifikacji do leczenia mCRPC nie są zależne od poprzedniego stosowania apalutamidu, powyższą strukturę dalszego leczenia przyjęto dla obu porównywanych interwencji (APA+ADT i ADT).

Koszty jednostkowe poszczególnych schematów obliczono na podstawie danych DGL NFZ:

- komunikatu NFZ DGL o liczbie i wartości refundacji w 2019 roku (*DGL 29/05/2019*) – abirateron, enzalutamid, dichlorek radu Ra-223 i prednizon
- komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2019 r. (*DGL 04/06/2019*) - docetaksel.

Założenia dotyczące dawkowania leków i koszty jednostkowe przedstawia Tabela 35.

Tabela 35. Zużycie i koszty terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia u chorych na mCRPC (*DGL 29/05/2019*).

Substancja czynna	Dawkowanie leku	Koszt jednostkowy w 01.2019 roku
Prednizon	Dziennie 2 tabl. × 10 mg	6,92 zł/30 tabl.
Abirateron	Dziennie 4 tabl. × 1 000 mg	6 852,00 zł/120 tabl.
Enzalutamid	Dziennie 4 tabl. × 160 mg	7 329,70 zł/ 112 tabl.
Docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup> , 1 raz na 3 tygodnie, przez 6 cykli	61,31 zł/fiolka 80 mg <sup>^</sup>
Dichlorek radu Ra 223	1 fiolka raz na 4 tygodnie w 6 wstrzyknięciach	5 767,16 zł/1 fiolka

<sup>^</sup> oszacowanie własne na podstawie ceny za mg równej 0,77 zł/mg zaczerpniętej z *DGL 04/06/2019* (średnia cena ze stycznia, lutego i marca 2018 r.)

Poza kosztami leków, uwzględniono także koszty podania (wizyta ambulatoryjna w przypadku leków doustnych, hospitalizacja w przypadku docetakselu oraz oddzielne świadczenie w celu podania Ra-223) oraz koszty diagnostyki (ryczałt diagnostyczny w przypadku leków stosowanych w programie lekowym

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

i okresowa ocena skuteczności chemioterapii w przypadku docetakselu). Wyceny jednostkowe uwzględnionych świadczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Koszty świadczeń realizowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii mCRPC.

Świadczenie	Kod świadczenia	Koszt	Źródło
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16 zł	Zał. 1 do NFZ 30/2019
Przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichlorku radu Ra-223	5.08.07.0000021	600,00 zł	Zał. 1 do NFZ 30/2019
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	5.08.05.0000175	378,56 zł	Zał. 1e do NFZ 56/2018
Diagnostyka w programie leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	5.08.08.0000063	2 758,08 zł	Zał. 2 do NFZ 30/2019
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5.08.05.0000008	270,40 zł	Zał. 1 do NFZ 9/2019

Czas trwania leczenia w poszczególnych liniach terapii mCRPC zaczerpnięto z rejestru International Prostate Cancer Registry (NCT02236637; dane niepublikowane). Założono, że czas leczenia jest jednaki bez względu na leczenie stosowane w mCRPC (APA + ADT i ADT). Tabela 37 przedstawia maksymalne czasy leczenia kolejnych linii. W przypadku, gdy uzyskany w modelu średni czas przebywania pacjentów w stanie mCRPC jest krótszy od sumy maksymalnych czasów trwania dalszego leczenia, czas leczenia drugiej- i trzeciej linii jest odpowiednio skrócony, co gwarantuje, że łączny czas leczenia nie będzie przekraczać czasu przeżycia pacjentów w stanie mCRPC i w konsekwencji naliczane koszty dalszego leczenia nie będą przeszacowane dla żadnej z porównywanych w modelu interwencji. W przypadku, gdy łączny czas dalszego aktywnego leczenia jest krótszy od średniego przeżycia w stanie mCRPC, pacjenci otrzymują leczenie ADT przez pozostały okres przebywania w stanie choroby przerzutowej.

Tabela 37. Czas trwania aktywnego leczenia mCRPC.

Linia leczenia	Średni czas trwania (95% CI)
1 linia	████████████████████
2 linia	████████████████████
3 linia	████████████████████
Łączny maksymalny czas trwania leczenia mCRPC	████████████████████

Średni niedyskontowany koszt aktywnego leczenia choroby przerzutowej oszacowano na 88 192 zł (w ramieniu APA+ADT) i 86 079 zł (w ramieniu ADT) na jednego pacjenta, u którego wystąpiły przerzuty

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

odległe. Szczegóły obliczeń są dostępne z wersji elektronicznej modelu ekonomicznego. Koszt ten naliczono w modelu jednorazowo w momencie przejścia pacjentów do stanu mCRPC.

#### 4.11.5 Koszty monitorowania w mCRPC

Koszty monitorowania choroby przerzutowej zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla abirateronu stosowanego przed chemioterapią, ocenianej przez AOTMiT w ramach zlecenia 108/2015 (*AE Zytiga 2015*). W analizie oszacowano miesięczny koszt monitorowania (hospitalizacje, wizyty i badania diagnostyczne oraz leki przeciwbólowe) w stanie progresji choroby po leczeniu pierwszej linii na 256,44 zł z perspektywy płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę, że stan mCRPC niniejszego modelu obejmuje różne fazy leczenia (max. trzy linie aktywnego leczenia) uznano, że koszt monitorowania w stanie progresji po leczeniu pierwszej linii będzie odzwierciedlał przeciętny koszt ponoszony w całym okresie choroby przerzutowej. Podobnie jak poprzednio dokonano aktualizacji kosztu z 2015 na bieżący rok, z uwzględnieniem skumulowanego wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie” za lata 2016-2018 (102,4%). Ostatecznie, roczny koszt monitorowania w stanie mCRPC oszacowano na  $12 \times 256,44 \text{ zł} \times 1,024 = 3\,151,13 \text{ zł}$ . Ze względu na jednakową strukturę dalszego leczenia w porównywanych ramionach leczenia (zob. Rozdział 4.11.4), koszt monitorowania przyjęto na jednakowym poziomie dla APA+ADT i ADT (zob. Tabela 38).

Tabela 38. Koszty monitorowania leczenia w stanie mCRPC.

Kategoria kosztów	Koszt	Źródło
Koszty monitorowania w okresie mCRPC	po terapii APA + ADT w nmCRPC	3 151,13 zł
	po terapii ADT w nmCRPC	3 151,13 zł

Na podstawie *AE Zytiga 2015*, z aktualizacją o CPI za lata 2016-2018

#### 4.11.6 Koszty opieki terminalnej

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbywa się ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach. Koszty opieki terminalnej obliczono zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie ekonomicznej dla abirateronu stosowanego przed chemioterapią, ocenianej przez AOTMiT w ramach zlecenia 108/2015 (*AE Zytiga 2015*). W analizie tej przyjęto, że część pacjentów poddana będzie opiece w szpitalu na oddziale opieki paliatywnej, część będzie przyjmować leczenie paliatywne (cyklofosamid),

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

a część będzie leczona jedynie objawowo – uwzględniono ceny preparatów przeciwbólowych i bisfosfonianów. Założono, że opieka końca życia trwać będzie przez 3 miesiące poprzedzające zgon pacjenta.

Koszt opieki terminalnej naliczany jest w modelu jednorazowo, w cyklu, w którym następuje zgon pacjenta. Przyjęte założenia, wraz z kalkulacją średniego kosztu schyłku życia, przedstawia Tabela 39.

Tabela 39. Koszty opieki końca życia.

Świadczenie	Koszt świadczenia	Źródło	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczenia	Zużyte zasoby [świad. lub mg]	Łączny koszt świadczenia uwzględniający zużycie
<b>Aktywne leczenie paliatywne</b>					
Lek: cyklofosfamid	0,03 zł/mg	MZ 30/04/2019	10%	2 000	5,86 zł
<b>Świadczenia związane z opieką hospicyjną</b>					
Hospicjum stacjonarne	342,75 zł	NFZ 74/2018	10%	91	3 130,08 zł
Hospicjum domowe	56,19 zł	NFZ 74/2018	50%	91	2 565,64 zł
<b>Leki stosowane w leczeniu objawowym</b>					
Lek: ketoprofen	0,00 zł/mg	MZ 30/04/2019	40%	15 981	21,83 zł
Lek: morfina	0,03 zł/mg	MZ 30/04/2019	10%	5 479	15,62 zł
Leki: tramadol + paracetamol	0,01 zł/mg	MZ 30/04/2019	25%	3 425 + 29 679	10,50 zł
Lek: diklofenak	0,01 zł/mg	MZ 30/04/2019	10%	9 132	4,68 zł
Lek: kksycontin	0,07 zł/mg	MZ 30/04/2019	15%	9 132	94,71 zł
Lek: kwas zolendronowy	20,39 zł/mg	MZ 30/04/2019	30%	12	73,39 zł
Lek: pamidronian	4,22 zł/mg	MZ 30/04/2019	20%	270	227,65 zł
Lek: klodronian	0,01 zł/mg	MZ 30/04/2019	5%	48 000	18,06 zł
Lek: ondansetron	0,55 zł/mg	MZ 30/04/2019	25%	54	7,46 zł
<b>Łączny koszt opieki paliatywnej: 10 423,26 zł</b>					

## 4.12 Walidacja modelu

Wytyczne AOTMiT 2016 zalecają, aby w celu oceny wiarygodności modelowania przeprowadzone zostały następujące rodzaje walidacji:

- Walidacja wewnętrzna modelu, tj. analiza poprawności obliczeń w modelu,
- Walidacja konwergencji wyników modelowania, tj. porównanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami innych analiz ekonomicznych,

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

- Walidacja zewnętrzna wyników modelowania, tj. porównanie projekcji modelu ekonomicznego z długookresowymi wynikami badań klinicznych.

#### 4.12.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- analizy kodu programu pod kątem błędów syntaktycznych (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft® Office Excel 2010);
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy.

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów. W każdym wariancie AW wpływ zmiany parametru na koszty był logicznie uzasadniony.

#### 4.12.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania leku Erleada w leczeniu chorych na nmCRPC. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 3. Do przeglądu badań ekonomicznych włączono jedno badanie ekonomiczne *Zhou 2018*. W pracy *Zhou 2018* ocenianą interwencją stanowił apalutamid w porównaniu z placebo stosowanym jako leczenie pierwszej linii i terapiami drugiej linii po progresji choroby takimi jak abirateron w skojarzeniu z prednizonem, enzalutamid, docetaxel i Sipuleucel-T. Porównanie wyników badania z niniejszą analizą omówiono w dyskusji (zob. Rozdział 8).

#### 4.12.3 Walidacja zewnętrzna

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może

polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (AOTMiT 2016).

Ponieważ modelowanie przeżycia w analizie podstawowej opierało się częściowo na innych (niż badanie SPARTAN) źródłach danych (badanie COU-AA-302), w ramach walidacji zewnętrznej porównano projekcje przeżycia całkowitego uzyskane w modelu z wynikami w horyzoncie badania SPARTAN. Odsetki pacjentów dożywających w odstępach 6-miesięcznych zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 1).

Tabela 40. Odsetki przeżycia całkowitego w modelu vs badanie SPARTAN.

Punkt czasowy	ADT+APA		ADT	
	Model ekonomiczny	Badanie SPARTAN (estymator K-M)	Model ekonomiczny	Badanie SPARTAN (estymator K-M)
6 mies.	100%	100%	100%	99%
12 mies.	99%	98%	98%	97%
18 mies.	98%	95%	95%	94%
24 mies.	96%	92%	90%	88%
30 mies.	92%	85%	82%	79%
36 mies.	88%	79%	73%	76%
42 mies.	82%	79%	63%	38%

Odsetki przeżyć projektowane w modelu dla ramienia ADT są zbliżone do uzyskanych w badaniu SPARTAN, z wyjątkiem ostatniego punktu czasowego (3,5 roku). Należy jednak zauważyć, że liczba pacjentów *at-risk* z obserwacją przekraczającą 3 lata była bardzo niska w badaniu SPARTAN, przez co wartości estymatora K-M w ogonie krzywej są bardzo niepewne, a dwukrotne zmniejszenie odsetka przeżyć między 36 a 42 miesiącem należy uznać za nierealistyczne. Odsetki przeżyć w ramieniu APA+ADT są nieco wyższe w modelu niż w badaniu SPARTAN, przy czym w końcowym okresie obserwacji różnice te zmniejszają się. Jak wspomniano we wcześniejszych rozdziałach, ze względu na względnie krótki horyzont obserwacji OS w badaniu (mediana *follow-up*: 20 miesięcy), zaobserwowane różnice można częściowo tłumaczyć niepewnością oceny OS w badaniu SPARTAN.

W ramach dodatkowej walidacji porównano długookresowe przeżycie w uzyskane w ramieniu ADT modelu z wynikami innych badań klinicznych przeprowadzonych w zbliżonej populacji (nmCRPC, preferowane w populacji wysokiego ryzyka), w których uwzględniono grupę leczenia standardowego (ADT). W ramach szybkiego przeglądu zidentyfikowano badania RCT dla enzalutamidu (PROSPER), darolutamidu (ARAMIS), atrasentanu (Nelson 2008) i zibotentanu (Miller 2013), jak również dwie analizy obej-

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

mujące grupę placebo z badań RCT dla kwasu zoledronowego (*Smith 2005*) i atrasentanu (*Smith 2011*). Prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów w odstępach 6-miesięcznych, odczytane z publikowanych krzywych Kaplana-Meiera w ramieniu leczenia standardowego, przedstawia Tabela 41.

Tabela 41. Odsetki przeżycia całkowitego w modelu vs inne badania długookresowe (ADT).

Punkt czasowy	Model ekonomiczny	Fizazi 2019 (ARAMIS)	Hussain 2018 (PROSPER)	Miller 2013	Nelson 2008	Smith 2005	Smith 2011
6 mies.	100%	99%	100%	98%	98%	98%	98%
12 mies.	98%	96%	97%	95%	94%	93%	95%
18 mies.	95%	91%	93%	89%	88%	84%	88%
24 mies.	90%	86%	87%	83%	81%	77%	81%
30 mies.	82%	80%	82%	83%	71%	73%	73%
36 mies.	73%	73%	71%	-	65%	-	65%
42 mies.	63%	73%	68%	-	57%	-	57%
48 mies.	53%	-	-	-	47%	-	48%
54 mies.	43%	-	-	-	39%	-	38%
60 mies.	35%	-	-	-	31%	-	36%

Maksymalny okres obserwacji, dla którego było możliwe porównanie projekcji OS w modelu z danymi obserwowanymi (estymator Kaplana-Meiera), wyniósł 5 lat. Model wydaje się nieznacznie przeszacowywać przeżycie w pierwszych dwóch latach, jednak po 24 miesiącach różnica ta nie jest zauważalna we wszystkich badaniach. W horyzoncie 4-5 lat, odsetki przeżyć uzyskane w modelu są porównywalne jak w ramieniu placebo badania dla atrasentanu (*Nelson 2008, Smith 2011*). Należy mieć na uwadze, że odsetki przeżyć w starszych badaniach, kiedy nie było jeszcze dostępne nowoczesne leczenie systemowe mCRPC (abirateron, enzalutamid), mogły być niższe niż obecnie, jednak ze względu na ograniczenia refundacyjne dla ww. terapii w Polsce, wydają się porównywalne z warunkami polskimi.

Ze względu na brak innych długookresowych badań z udziałem apalutamidu, analogiczna walidacja projekcji przeżycia w ramieniu APA+ADT nie była możliwa.

## 4.13 Zestawienie parametrów modelu

### 4.13.1 Analiza podstawowa

Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, wraz ze wskazaniem źródeł oszacowania, zamieszczono w tabeli poniżej.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Tabela 42. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
<b>Charakterystyka populacji</b>		
Wiek początkowy	73,7 lat	SPARTAN
Masa ciała	87 kg	SPARTAN
Powierzchnia ciała	2,04 m <sup>2</sup>	Obliczone na podstawie masy ciała (87 kg) i wzrostu (172,8 cm) pacjentów z badania SPARTAN, przy użyciu wzoru Mostellera
<b>Parametry kliniczne</b>		
Przeżycie wolne od przerzutów (MFS), APA+ADT	Model log-normalny, parametry: Intercept: 3,6562 Scale: 1,0609	Krzywa parametryczna dopasowana do danych z badania SPARTAN
Przeżycie wolne od przerzutów (MFS), ADT	Model log-normalny, parametry: Intercept: 2,6825 Scale: 0,9703	Krzywa parametryczna dopasowana do danych z badania SPARTAN
Przeżycie całkowite (OS)	Modele Weibulla, parametry: Leczeni ABI/ENZ w 1L mCRPC Intercept: 7,1162 Scale: 0,5132 Nieleczeni ABI/ENZ w 1L mCRPC Intercept: 6,9693 Scale: 0,4735	Krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania COU-AA-302
Przeżycie wolne od progresji w stanie mCRPC (PFS)	Estymator Kaplana-Meiera + ekstrapolacja krzywymi Weibulla, parametry: Leczeni ABI/ENZ w 1L mCRPC Intercept: 6,4203 Scale: 0,7658 Nieleczeni ABI/ENZ w 1L mCRPC Intercept: 5,9570 Scale: 0,8735	Estymator Kaplana-Meiera i krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania COU-AA-302
Częstości zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 (APA + ADT)	Nadciśnienie	14,32%
	Krwiomocz	1,62%
	Wodonercze	0,87%
	Retencja moczu	0,87%
Częstości zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 (ADT)	Omdlenie	2,12%
	Nadciśnienie	11,81%
	Krwiomocz	2,01%
	Wodonercze	2,76%
	Retencja moczu	2,26%

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów



Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
Omdlenie	1,01%		
<b>Użyteczności</b>			
Użyteczność: nmCRPC (w okresie stosowania interwencji)	■	badanie SPARTAN	
Użyteczność: nmCRPC (poza okresem stosowania interwencji)	■	badanie SPARTAN	
Użyteczność: mCRPC (PFS)	■	badanie COU-AA-302	
Użyteczność: mCRPC (progresja)	■	badanie COU-AA-301	
Utrata użyteczności z powodu AEs	■	badanie COU-AA-302	
<b>Zużycie zasobów i koszty jednostkowe</b>			
Czas do zakończenia leczenia, APA+ADT	Model wykładniczy, parametry: Intercept: 5,229 Scale: 1,000	Krzywa parametryczna dopasowana do danych z badania SPARTAN	
Czas do zakończenia leczenia, PBO+ADT	Model wykładniczy, parametry: Intercept: 4,325 Scale: 1,000	Krzywa parametryczna dopasowana do danych z badania SPARTAN	
Roczny koszt apalutamidu (w dawce planowej)	■ ■	W oparciu o dawkowanie określone w projekcie programu (zgodne z ChPL Erleada i badaniem SPARTAN) i cen jednostkowych (bez RSS – urzędowa, z RSS – efektywna) proponowanych przez wnioskodawcę	
Intensywność dawki APA (RDI)	■	badanie SPARTAN	
Roczny koszt podania apalutamidu	432,64 zł	Założenie 4 wizyt / rok; wycena wizyty: zał. 1 do NFZ 30/2019	
Roczny koszt ADT stosowanej w skojarzeniu z APA	2 263,01 zł	Ceny jednostkowe leków: na podstawie komunikatu DGL 29/05/2019; Udziały leków: na podstawie badania SPARTAN RDI: na podstawie badania SPARTAN	
Roczny koszt ADT stosowanej bez skojarzenia z APA	2 355,14 zł	Ceny jednostkowe leków: na podstawie komunikatu DGL 29/05/2019; Udziały leków: na podstawie badania SPARTAN RDI: na podstawie badania SPARTAN	
Koszty epizodu zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4	Nadciśnienie	64,53 zł	NFZ 64/2018, AE Tafinlar®, Mekinist® 2015
	Krwiomocz	654,02 zł	Statystyki JGP
	Wodonercze	4 019,26 zł	Statystyki JGP
	Retencja moczu	463,28 zł	Statystyki JGP
	Omdlenie	1 281,11 zł	Statystyki JGP

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Roczny koszt diagnostyki w programie leczenia apalutamidem	2 758,08 zł	Załącznik 2 do NFZ 30/2019
Roczny koszt wizyt i monitorowania podczas leczenia ADT w stanie nmCRPC	1 011,30 zł	Na podstawie AE Zytiga 2015, z aktualizacją o CPI za lata 2016-2018
APA+ADT	88 191,50 zł	Struktura dalszego leczenia: na podstawie kryteriów refundacyjnych w Polsce i parametrów epidemiologicznych (badania SPARTAN, COU-AA-302, COU-AA-301) Cen jednostkowe leków: na podstawie komunikatu DGL 29/05/2019 oraz komunikatu DGL 04/06/2019
Koszt dalszego aktywnego leczenia mCRPC	ADT 86 079,05 zł	Ceny jednostkowe świadczeń: Załącznik 1 do NFZ 30/2019, Załącznik 1e do NFZ 56/2018, Załącznik 2 do NFZ 30/2019, Załącznik 1 do NFZ 9/2019 Średni czas leczenia: rejestr International Prostate Cancer Registry (NCT02236637; dane niepublikowane)
Roczny koszt monitorowania w stanie mCRPC	3 151,13 zł	Na podstawie AE Zytiga 2015, z aktualizacją o CPI za lata 2016-2018
Koszt jednorazowy opieki terminalnej	10 423,26 zł	Na podstawie AE Zytiga 2015
<b>Parametry globalne</b>		
Horyzont analizy	Dożywotni (30 lat)	Zgodnie z AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskontowania kosztów	5%	Zgodnie z AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskontowania efektów	3,5%	Zgodnie z AOTMiT 2016

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w Rozdziale 5.2.

#### 4.13.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono:

- zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

Zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera Tabela 43.

Tabela 43. Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości i ich uzasadnienie.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Przeżycie całkowite (OS) – źródło danych	MFS z badania SPARTAN + OS (w stanie mCRPC) z badania COU-AA-302	Badanie SPARTAN (modele log-logistyczne OS)	Uzasadnienie przedstawiono w Rozdziale 4.8
Przeżycie całkowite (OS) – model parametryczny	Weibulla	Log-logistyczny Weibulla, modele zależne (z rodzajem leczenia 1L mCRPC jako zmienną niezależną)	Alternatywne modele o akceptowalnej jakości dopasowania do danych z COU-AA-302
Przeżycie wolne od przerzutów (MFS) – model parametryczny	Log-normalny	Log-logistyczny Weibulla	Alternatywne modele o akceptowalnej jakości dopasowania do danych ze SPARTAN
Czas do zakończenia leczenia (TTTD) – model parametryczny	Wykładniczy	Gompertza Weibulla	Alternatywne modele o akceptowalnej jakości dopasowania do danych ze SPARTAN
Średnia dawka apalutamidu	Rzeczywista (z uwzględnieniem RDI = ██████)	Planowa (RDI = 100%)	Wariant skrajny zakładający brak konieczności modyfikacji dawki i przerw w leczeniu
Udziały rynkowe poszczególnych leków z grupy ADT	z badania SPARTAN	z DGL	Uzasadnienie w Rozdziale 4.11.1.2
Koszty nielekowe	Zob. Rozdział 4.11	-10% wzgl. kosztów podst. +10% wzgl. kosztów podst.	Arbitralne założenie zmienności
Koszty aktywnego leczenia mCRPC	Zob. Rozdział 4.11	-10% wzgl. kosztów podst. +10% wzgl. kosztów podst.	Arbitralne założenie zmienności
Struktura dalszego leczenia (mCRPC)	W oparciu o polskie warunki refundacyjne	W oparciu o badanie SPARTAN	Krzywe przeżycia w modelu pochodzą z badania SPARTAN dlatego – zakładając wpływ leczenia nowej generacji mCRPC na przeżycia – zasadne jest testowanie wariantu z przyjęciem tego samego źródła danych dla struktury leczenia i wyników klinicznych
Czas trwania dalszego leczenia (mCRPC)	W oparciu o dane z literatury	Przez cały okres przebywania w stanie mCRPC	Wariant zakładający, że koszty dalszego leczenia są proporcjonalne do długości życia w stanie mCRPC
Użyteczność w stanie nmCRPC	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	████████ ████████ ████████ ████████	w oparciu o granice 95% CI  w oparciu o granice 95% CI

Erleada (apalutamid)

zastosowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
			Założenie własne
Użyteczność w stanie mCRPC			w oparciu o granice 95% CI
			w oparciu o granice 95% CI
Zestaw użyteczności		0,77 (nmCRPC) 0,59 (mCRPC)	Zestaw użyteczności pochodzący z przeglądu systematycznego (Hechmati 2012)
			Zestaw użyteczności pochodzący z całości z badania SPARTAN
Roczna stopa dyskontowa	koszty – 5%; wyniki – 3,5%	koszty – 5%; wyniki – 5% Bez dyskontowania kosztów i wyników	Zgodnie z AOTMIT 2016
Horyzont analizy	Dożywni (30 lat)	10 lat	Ze względu na niepewność ekstrapolacji długookresowej i maksymalnego przeżycia pacjentów z CRPC, zasadne było przetestowanie horyzontu pośredniego
		20 lat	

Wyniki deterministycznej AW przedstawiono w Rozdziale 6.1.

### 4.13.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Tabela 44 przedstawia zestawienie rozkładów parametrów w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).

Tabela 44. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństw parametrów modelu przyjętych w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład	Parametry rozkładu
<b>Charakterystyka populacji</b>			
Przeżycie wolne od przerzutów (MFS), APA+ADT	Model log-normalny, parametry: Intercept: 3,6562 Scale: 1,0609	Wielowymiarowy normalny	Macierz kowariancji przedstawiona w załączonym modelu elektronicznym
Przeżycie wolne od przerzutów	Model log-normalny, para-	Wielowymiarowy normalny	Macierz kowariancji

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład	Parametry rozkładu	
(MFS), ADT	metry: Intercept: 2,6825 Scale: 0,9703		przedstawiona w załączonym modelu elektronicznym	
Przeżycie całkowite (OS)	Modele Weibulla, parametry: Leczeni ABI/ENZ w 1L mCRPC Intercept: 7,1162 Scale: 0,5132 Nieleczeni ABI/ENZ w 1L mCRPC Intercept: 6,9693 Scale: 0,4735	Wielowymiarowy normalny	Macierze kowariancji przedstawione w załączonym modelu elektronicznym	
Czas do zakończenia leczenia, APA+ADT	Model wykładniczy, parametry: Intercept: 5,229 Scale: 1,000	Wielowymiarowy normalny	Macierz kowariancji przedstawiona w załączonym modelu elektronicznym	
Czas do zakończenia leczenia, PBO+ADT	Model wykładniczy, parametry: Intercept: 4,325 Scale: 1,000	Wielowymiarowy normalny	Macierz kowariancji przedstawiona w załączonym modelu elektronicznym	
Użyteczność: nmCRPC (w okresie stosowania interwencji)	■	Beta	■	
Użyteczność: nmCRPC (poza okresem stosowania interwencji)	■	Beta	■	
Użyteczność: mCRPC (PFS)	■	Beta	■	
Użyteczność: mCRPC (progresja)	■	Beta	■	
Intensywność dawki APA (RDI)	■	Beta	■	
Roczny koszt ADT stosowanej bez skojarzenia z APA	■	Gamma	■	
Roczny koszt wizyt i monitorowania podczas leczenia ADT w stanie nmCRPC	1 011,30 zł	Gamma	$\alpha=100, \beta=10,1$	
Koszt dalszego aktywnego leczenia mCRPC	APA+ADT	88 191,50 zł	Gamma	$\alpha=100, \beta=881,9$
	ADT	86 079,05 zł	Gamma	$\alpha=100, \beta=860,8$
Roczny koszt monitorowania w stanie mCRPC	3 151,13 zł	Gamma	$\alpha=100, \beta=31,5$	
Koszt jednorazowy opieki terminalnej	10 423,26 zł	Gamma	$\alpha=100, \beta=104,2$	

Wyniki probabilistycznej AW przedstawiono w Rozdziale 6.2.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

## 5 Wyniki analizy podstawowej

### 5.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

Tabela 45 zawiera zestawienie kosztów (dyskontowanych na poziomie 5%) przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (w analizie podstawowej), w podziale na wyróżnione kategorie kosztów.

Tabela 45. Zestawienie kosztów terapii ADT i APA + ADT (analiza podstawowa).

Kategoria	APA + ADT	ADT	Różnica (APA+ADT vs ADT)
Koszty leczenia nmCRPC [zł], z RSS	██████	4 095	██████
w tym koszt produktu Erleada	██████	0	██████
Koszty leczenia nmCRPC [zł], bez RSS	562 142	4 095	558 047
w tym koszt produktu Erleada	551 535	0	551 535
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [zł]	86	155	-69
Koszty monitorowania w stanie nmCRPC [zł]	9 411	1 758	7 653
Koszty monitorowania w stanie mCRPC [zł]	5 960	7 154	-1 194
Koszty aktywnego leczenia mCRPC [zł]	50 154	72 627	-22 473
Koszty opieki terminalnej [zł]	7 382	8 375	-993
<b>Łączne koszty, z RSS</b>	<b>██████</b>	<b>██████</b>	<b>██████</b>
<b>Łączne koszty, bez RSS</b>	<b>635 136</b>	<b>94 165</b>	<b>540 971</b>

Zestawienie średnich wyników zdrowotnych porównywanych interwencji, przypadających na jednego leczonego, zawiera Tabela 46.

Tabela 46. Zestawienie wyników terapii ADT oraz APA + ADT (analiza podstawowa).

Kategoria	APA + ADT	ADT	Różnica (APA+ADT vs ADT)
Lata życia skorygowane o jakość (QALY), wartości dyskontowane	4,93	3,06	1,88
Lata życia (LY), wartości dyskontowane	6,37	4,17	2,20
Lata życia w stanie wolnym od przerzutów (MFS), wartości dyskontowane	4,32	1,79	2,53
Lata życia w stanie po wystąpieniu przerzutów (mCRPC), wartości dyskontowane	2,05	2,38	-0,34

Dodanie apalutamidu do standardu leczenia nmCRPC prowadzi do uzyskania 2,20 dodatkowych lat życia oraz 1,88 dodatkowych QALY (wartości dyskontowane, w przeliczeniu na jednego leczonego).

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów



kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (139 953 zł/QALY).



Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 48.

Tabela 48. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym.

Perspektywa	Progowa cena zbytu netto Erleada	Progowa cena brutto (CHB) Erleada
Płatnika publicznego (PPP)	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 6 Wyniki analizy wrażliwości

Celem identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy podstawowej kosztów-użyteczności, przeprowadzono deterministyczną (AW) i probabilistyczną (PSA) analizę wrażliwości. Zestawienie wariantów AW zamieszczono w Rozdziale 4.13.2, natomiast zestawienie rozkładów prawdopodobieństw parametrów w PSA – w Rozdziale 4.13.3.

### 6.1 Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (AW)

Tabela 49 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).



Tabela 49. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Koszt APA + ADT	w tym koszt Erleada	Koszt ADT	QALY APA + ADT	QALY ADT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Erleada
Podstawowy	██████	██████	94 165	4,935	3,058	██████	1,877	██████	-	██████
<b>Warianty analizy wrażliwości</b>										
OS – z badania SPARTAN	██████	██████	96 909	4,479	3,190	██████	1,289	██████	██	██████
OS – model log-logistyczny	██████	██████	97 200	5,193	3,380	██████	1,813	██████	██	██████
OS – model Weibulla (zależne)	██████	██████	94 150	4,934	3,057	██████	1,877	██████	██	██████
MFS – model log-logistyczny	██████	██████	93 157	4,610	3,136	██████	1,474	██████	██	██████
MFS – model Weibulla	██████	██████	96 173	3,898	2,835	██████	1,063	██████	██	██████
TTTD – model Gompertza	██████	██████	94 165	4,924	3,059	██████	1,865	██████	██	██████
TTTD – model Weibulla	██████	██████	94 165	4,933	3,060	██████	1,873	██████	██	██████
Czas leczenia na poziomie mediany TTTD ze SPARTAN	██████	██████	94 165	4,956	3,059	██████	1,897	██████	██	██████
Czas leczenia na poziomie MFS (leczenie do przerzutów)	██████	██████	94 165	4,915	3,051	██████	1,864	██████	██	██████
Dawka APA - planowa	██████	██████	94 165	4,935	3,058	██████	1,877	██████	██	██████
Udziały rynkowe ADT – z DGL	██████	██████	93 398	4,935	3,058	██████	1,877	██████	██	██████
Koszty nielekowe -10%	██████	██████	91 731	4,935	3,058	██████	1,877	██████	██	██████
Koszty nielekowe +10%	██████	██████	96 599	4,935	3,058	██████	1,877	██████	██	██████
Koszty leczenia mCRPC -10%	██████	██████	86 902	4,935	3,058	██████	1,877	██████	██	██████
Koszty leczenia mCRPC +10%	██████	██████	101 427	4,935	3,058	██████	1,877	██████	██	██████
Struktura leczenia mCRPC – z badania SPARTAN	██████	██████	142 688	4,935	3,058	██████	1,877	██████	██	██████

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Wariant	Koszt APA + ADT	w tym koszt Erleada	Koszt ADT	QALY APA + ADT	QALY ADT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Erleada
Alternatywny czas trwania leczenia mCRPC	██████	██████	117 104	4,935	3,058	██████	1,877	██████	█	██████
Użyteczność w nmCRPC – min.	██████	██████	94 165	4,891	3,040	██████	1,851	██████	█	██████
Użyteczność w nmCRPC – max.	██████	██████	94 165	4,978	3,076	██████	1,903	██████	█	██████
Użyteczność w nmCRPC – jednakowa podczas i po leczeniu	██████	██████	94 165	4,915	3,051	██████	1,864	██████	█	██████
Użyteczność w mCRPC – min.	██████	██████	94 165	4,903	3,021	██████	1,882	██████	█	██████
Użyteczność w mCRPC – max.	██████	██████	94 165	4,967	3,095	██████	1,872	██████	█	██████
Zestaw użyteczności – z badania <i>Hechemati 2012</i>	██████	██████	94 165	4,538	2,784	██████	1,754	██████	█	██████
Zestaw użyteczności – z badania <i>SPARTAN</i>	██████	██████	94 165	5,178	3,345	██████	1,833	██████	█	██████
Dyskontowanie – 0% (koszty i wyniki)	██████	██████	104 297	5,891	3,376	██████	2,515	██████	█	██████
Dyskontowanie – 5% (koszty i wyniki)	██████	██████	94 165	4,615	2,941	██████	1,674	██████	█	██████
Horyzont analizy – 10 lat	██████	██████	93 259	4,338	2,994	██████	1,344	██████	█	██████
Horyzont analizy – 20 lat	██████	██████	94 122	4,886	3,054	██████	1,831	██████	█	██████

W każdym wariantcie AW dodanie apalutamidu do ADT pozostawało strategią bardziej kosztowną i bardziej skuteczną od komparatora, ██████████

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Wyniki AW w analogicznych wariantach bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) przedstawia Tabela 50.

Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Koszt APA + ADT	w tym koszt Erleada	Koszt ADT	QALY APA + ADT	QALY ADT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Erleada
Podstawowy	591 242	507 641	94 165	4,935	3,058	497 077	1,877	288 246	-	████████
<b>Warianty analizy wrażliwości</b>										
OS – z badania SPARTAN	631 161	551 535	96 909	4,479	3,190	534 252	1,289	414 431	44%	████████
OS – model log-logistyczny	637 513	551 535	97 200	5,193	3,380	540 313	1,813	298 031	3%	████████
OS – model Weibulla (zależne)	635 117	551 535	94 150	4,934	3,057	540 967	1,877	288 239	<1%	████████
MFS – model log-logistyczny	638 700	551 535	93 157	4,610	3,136	545 543	1,474	370 178	28%	████████
MFS – model Weibulla	568 614	474 351	96 173	3,898	2,835	472 441	1,063	444 554	54%	████████

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Wariant	Koszt APA + ADT	w tym koszt Erleada	Koszt ADT	QALY APA + ADT	QALY ADT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Erleada
TTTD – model Gompertza	727 810	643 157	94 165	4,924	3,059	633 645	1,865	339 755	18%	■
TTTD – model Weibulla	654 224	570 406	94 165	4,933	3,060	560 059	1,873	299 014	4%	■
Czas leczenia na poziomie mediany TTTD ze SPARTAN	415 410	334 303	94 165	4,956	3,059	321 245	1,897	169 341	-41%	■
Czas leczenia na poziomie MFS (leczenie do przerzutów)	824 758	739 004	94 165	4,915	3,051	730 593	1,864	391 874	36%	■
Dawka APA - planowa	689 554	605 284	94 165	4,935	3,058	595 389	1,877	317 242	10%	■
Udziały rynkowe ADT – z DGL	634 023	551 535	93 398	4,935	3,058	540 625	1,877	288 062	<1%	■
Koszty nielekowe -10%	633 091	551 535	91 731	4,935	3,058	541 360	1,877	288 453	<1%	■
Koszty nielekowe +10%	637 181	551 535	96 599	4,935	3,058	540 582	1,877	288 039	<1%	■
Koszty leczenia mCRPC -10%	630 120	551 535	86 902	4,935	3,058	543 218	1,877	289 443	<1%	■
Koszty leczenia mCRPC +10%	640 151	551 535	101 427	4,935	3,058	538 724	1,877	287 049	<1%	■
Struktura leczenia mCRPC – z badania SPARTAN	659 803	551 535	142 688	4,935	3,058	517 115	1,877	275 535	-4%	■
Alternatywny czas trwania leczenia mCRPC	666 520	551 535	117 104	4,935	3,058	549 416	1,877	292 746	2%	■
Użyteczność w nmCRPC – min.	635 136	551 535	94 165	4,891	3,040	540 971	1,851	292 258	1%	■
Użyteczność w nmCRPC – max.	635 136	551 535	94 165	4,978	3,076	540 971	1,903	284 342	-1%	■
Użyteczność w nmCRPC – jednakowa podczas i po leczeniu	635 136	551 535	94 165	4,915	3,051	540 971	1,864	290 168	1%	■
Użyteczność w mCRPC – min.	635 136	551 535	94 165	4,903	3,021	540 971	1,882	287 456	<1%	■
Użyteczność w mCRPC – max.	635 136	551 535	94 165	4,967	3,095	540 971	1,872	289 041	<1%	■
Zestaw użyteczności – z badania Hech-	635 136	551 535	94 165	4,538	2,784	540 971	1,754	308 478	7%	■

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Wariant	Koszt APA + ADT	w tym koszt Erleada	Koszt ADT	QALY APA + ADT	QALY ADT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Erleada
<i>mati 2012</i>										
Zestaw użyteczności – z badania SPARTAN	635 136	551 535	94 165	5,178	3,345	540 971	1,833	295 103	2%	■
Dyskontowanie – 0% (koszty i wyniki)	748 622	647 913	104 297	5,891	3,376	644 325	2,515	256 236	-11%	■
Dyskontowanie – 5% (koszty i wyniki)	635 136	551 535	94 165	4,615	2,941	540 971	1,674	323 076	12%	■
Horyzont analizy – 10 lat	608 972	530 821	93 259	4,338	2,994	515 713	1,344	383 757	33%	■
Horyzont analizy – 20 lat	633 824	550 789	94 122	4,886	3,054	539 702	1,831	294 678	2%	■

Wpływ poszczególnych wariantów AW na wyniki analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Erleada był analogiczny jak w analizie z RSS – największy wzrost ICUR był związany z alternatywnym podejściem do modelowania OS i MFS. W żadnym wariacie AW nie zaobserwowano zmiany wnioskowania z analizy podstawowej – dodanie apalutamidu do ADT pozostawało strategią bardziej kosztowną i bardziej skuteczną, a koszt dodatkowego QALY przekraczał wartość ustawowego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

## 6.2 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA)

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności dla 1 000 prób PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Probabilistyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: APA+ADT vs ADT.

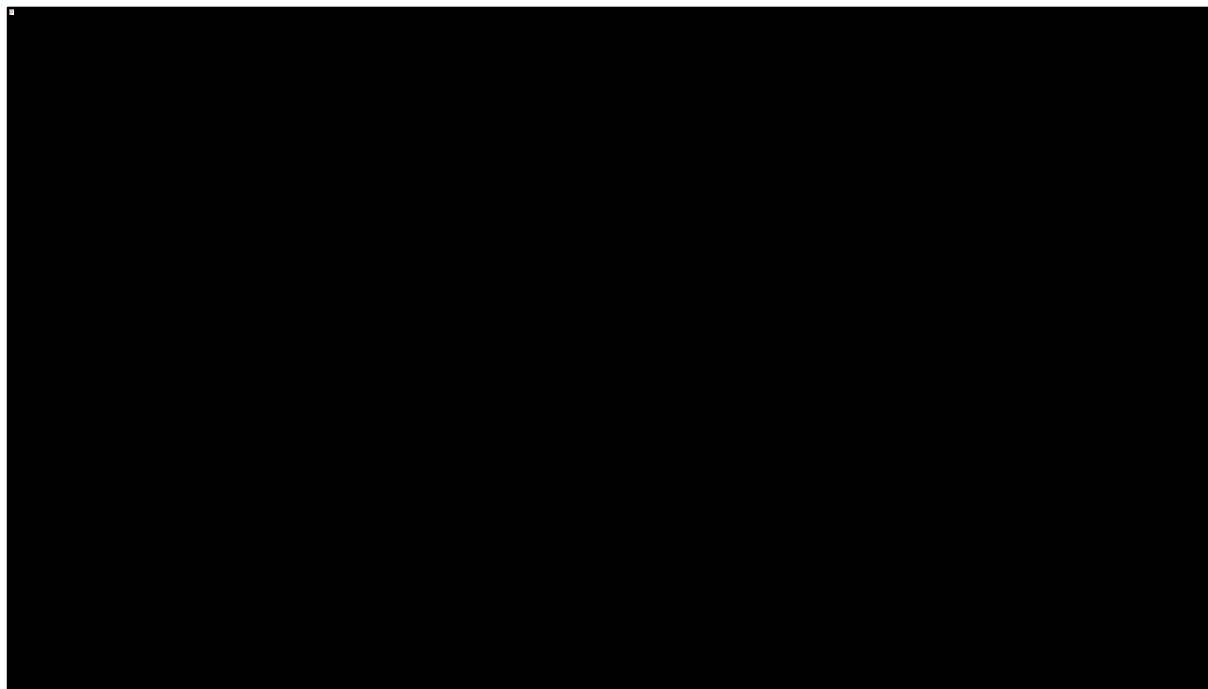
Wariant analizy	Wynik	średnia	SD
Z uwzględnieniem RSS	Koszt: APA+ADT [zł]	██████	██████
	Koszt: ADT [zł]	94 117	7 482
	Różnica kosztów (APA+ADT vs ADT) [zł]	██████	██████
	Efekt: APA+ADT [QALY]	4,927	0,250
	Efekt: ADT [QALY]	3,050	0,119
	Różnica efektów (APA+ADT vs ADT) [zł]	1,876	0,272
	ICUR [zł/QALY]	██████	██████
	Koszt: APA+ADT [zł]	636 451	114 026
	Koszt: ADT [zł]	93 951	7 437
	Różnica kosztów (APA+ADT vs ADT) [zł]	542 500	114 358
Bez uwzględnienia RSS	Efekt: APA+ADT [QALY]	4,919	0,257
	Efekt: ADT [QALY]	3,053	0,121
	Różnica efektów (APA+ADT vs ADT) [zł]	1,865	0,280
	ICUR [zł/QALY]	298 024	79 391

Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresów rozrzutu (*scatterplot*), w których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia :

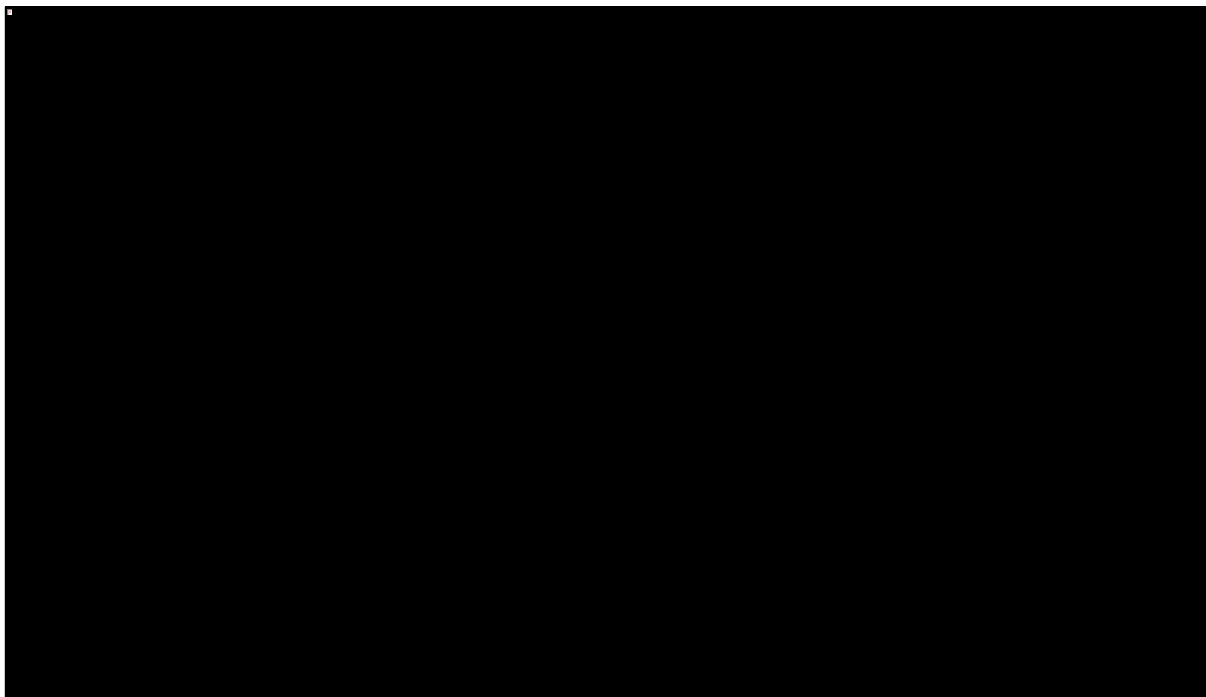
- Wykres 13 i Wykres 15: całkowite koszty i wyniki zdrowotne w porównywanych ramionach leczenia (APA+ADT i ADT)
- Wykres 14 i Wykres 16: różnicę całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) między ocenianą interwencją (APA+ADT) a komparatorem (ADT),

uzyskane w pojedynczych próbach symulacji Monte Carlo . Dodatkowo wartości na wykresie inkrementalnych wyników PSA (Wykres 14 i Wykres 16) oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem produktu Erleada.

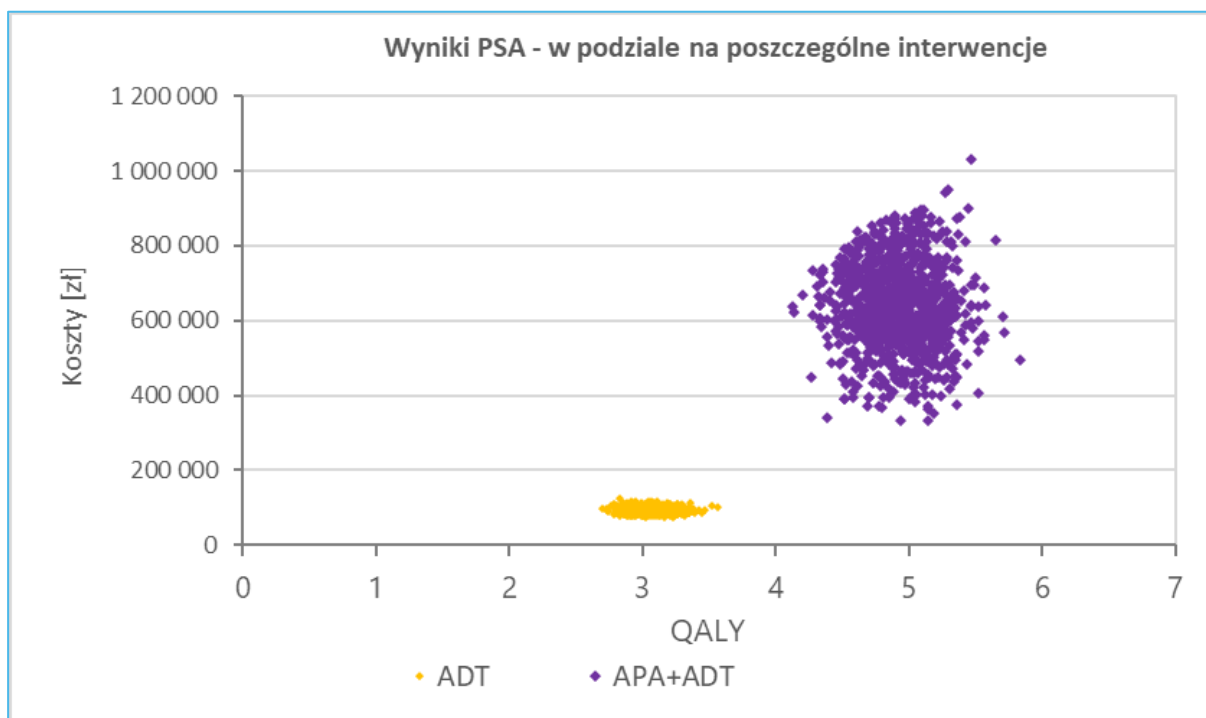
Wykres 13. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; APA+ADT oraz ADT (z uwzględnieniem RSS).



Wykres 14. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; APA+ADT vs ADT (z uwzględnieniem RSS).



Wykres 15. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; APA+ADT oraz ADT (bez uwzględnienia RSS).

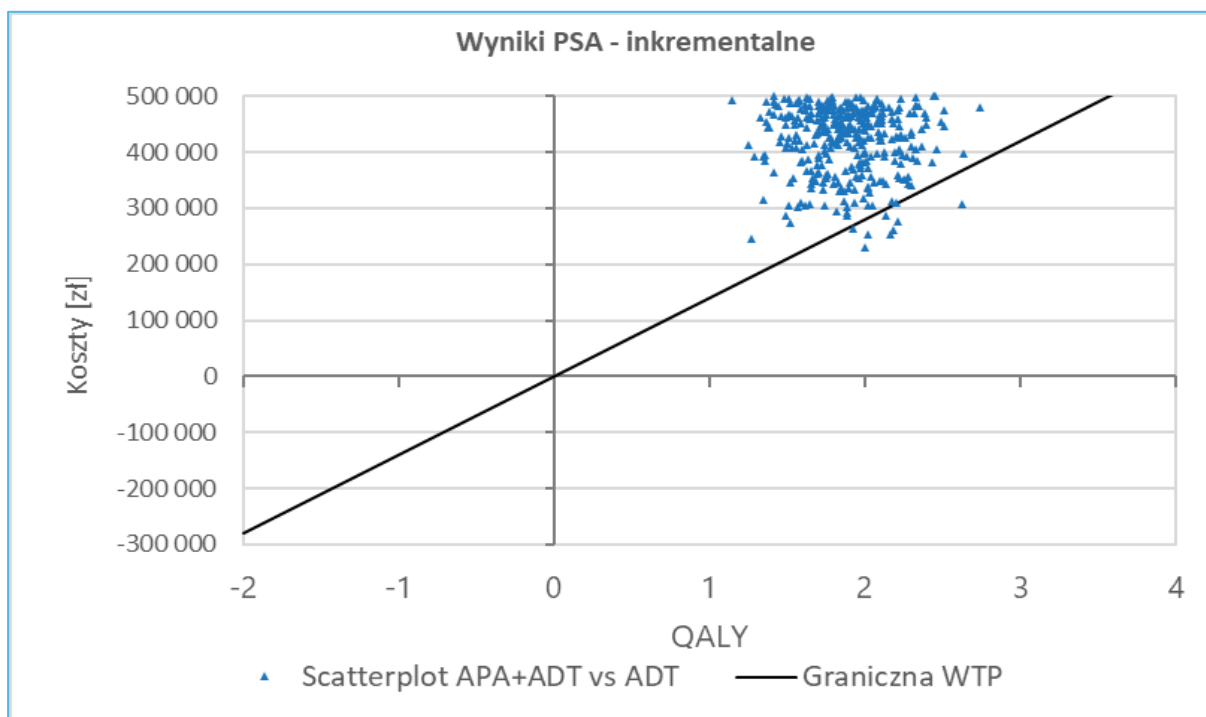


Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

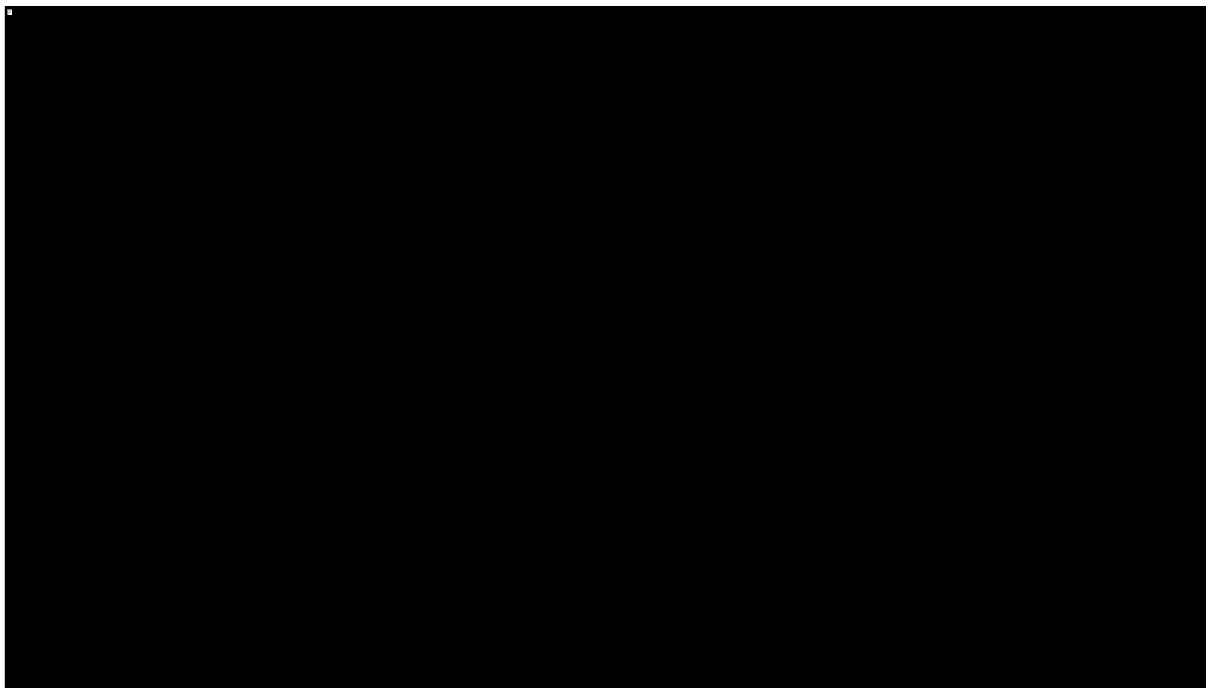


Wykres 16. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; APA+ADT vs ADT (bez uwzględnienia RSS).

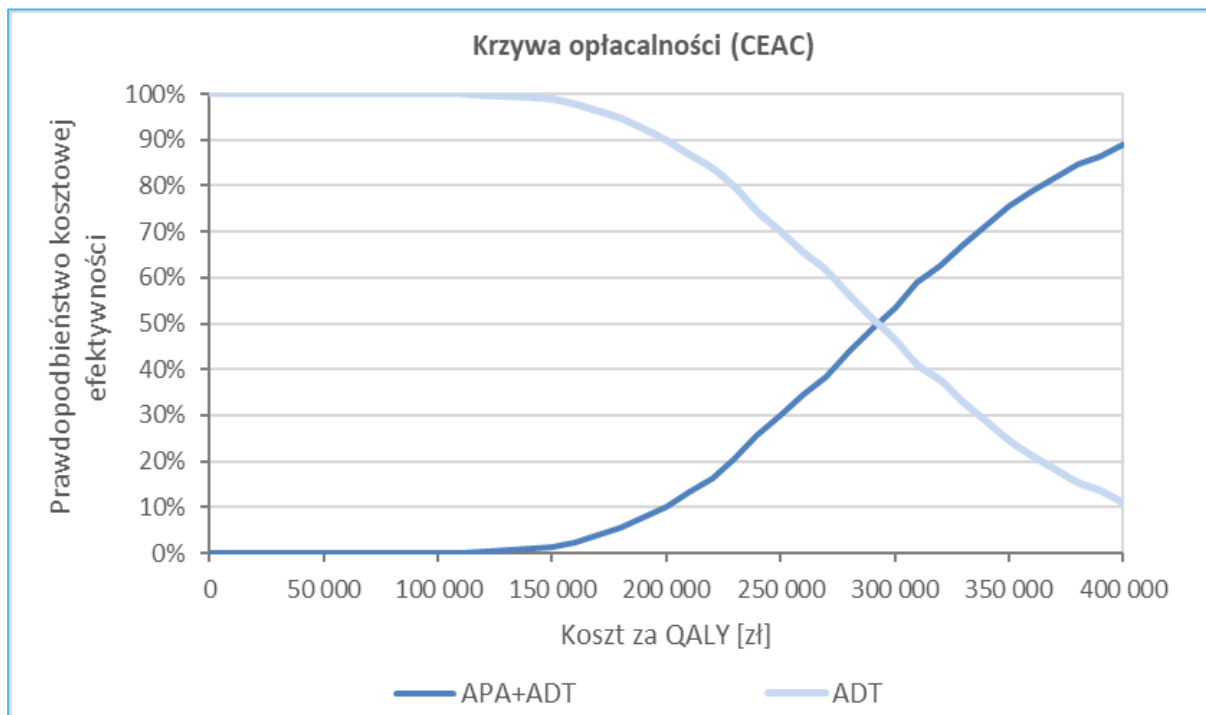


Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono ponadto w postaci krzywych akceptowalności kosztów-efektywności (Wykres 17, Wykres 18), wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dodania apalutamidu do ADT jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 17. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności APA+ADT względem ADT (z uwzględnieniem RSS).



Wykres 18. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności APA+ADT względem ADT (bez uwzględnienia RSS).



Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (139 543 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Erleada w połączeniu z ADT jest efektywne kosztowo względem wyłącznie ADT z prawdopodobieństwem ■ z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz z prawdopodobieństwem 1% w wariancie bez uwzględnienia RSS.

## 7 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w poniższych punktach:

- Dane dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu *SPARTAN* były wczesne w momencie przeprowadzenia niniejszej analizy (pierwsza analiza interim, z medianą okresu obserwacji 20,3 mies. i odsetkami zaobserwowanych zgonów <10%), w związku z czym ekstrapolacja wyników na horyzont dożywotni jest obarczona dużą niepewnością. Z tego względu w analizie podstawowej zdecydowano się przyjąć alternatywne podejście do modelowania przeżycia, uwzględniając bardziej dojrzałe dane dotyczące przeżycia wolnego od przerzutów (MFS) z badania *SPARTAN*, a przeżycie pacjentów po wystąpieniu przerzutów modelować w oparciu o ostateczne wyniki OS z badania rejestracyjnego dla abirateronu w leczeniu 1 linii mCRPC (przed chemioterapią). Wykorzystanie wyników przeżycia z badania *COU-AA-302* wiąże się z pewnymi ograniczeniami. W szczególności założono, że oczekiwany czas dalszego życia będzie niezależny od otrzymywanej uprzednio terapii nmCRPC (APA+ADT vs ADT). Założenie to może być dyskusyjne zważywszy na to, że pacjenci leczeni apalutamidem mają opóźnione wystąpienie przerzutów o ok. 2-3 lata w stosunku do leczenia standardowego, w związku z czym mogą wyjściowo trafić do stanu mCRPC w bardziej zaawansowanym wieku i gorszym stanie zdrowia. Należy jednak zaznaczyć, że w modelu wprowadzono korektę przeżycia o umieralność naturalną, która częściowo rozwiązuje kwestię różnicy w wieku pacjentów w momencie wystąpienia przerzutów.
- Użyteczności wykorzystane w modelu pochodzą z różnych źródeł – użyteczności w stanie nmCRPC zaczerpnięto z badania *SPARTAN*, natomiast użyteczności w stanach choroby przerzutowej – z rejestracyjnych badań dla abirateronu stosowanego przed (*COU-AA-302*) i po chemioterapii (*COU-AA-301*). Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA zaleca się, aby zestaw użyteczności – jeśli to tylko możliwe – pochodził z jednego badania (*AOTMiT 2016*). W badaniu *SPARTAN* mierzono użyteczności również w chorobie przerzutowej, w związku z czym teoretycznie

możliwe było przyjęcie zestawu użyteczności opartego w całości na jednym źródle danych (wariorant taki przetestowano w analizie wrażliwości). Użyteczność w badaniu *SPARTAN* mierzono jednak maksymalnie do 12 miesięcy po wystąpieniu przerzutów, tj. w okresie wczesnego, często jeszcze bezobjawowego stadium choroby. Uznano zatem, że użyteczność mCRPC w badaniu *SPARTAN* nie jest reprezentatywna dla zbiorczego stanu mCRPC, obejmującego okres od wystąpienia przerzutów do stwierdzenia zgonu. Biorąc pod uwagę, że horyzont modelu jest znacznie dłuższy i obejmuje różne fazy progresji choroby przerzutowej, uznano za niezasadne wykorzystanie użyteczności mCRPC z badania *SPARTAN* w analizie podstawowej.

- Przyjęta struktura leczenia systemowego w chorobie przerzutowej (mCRPC) jest oparta na oszacowaniach epidemiologicznych wynikających z aktualnych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. W przypadku zniesienia niektórych istniejących ograniczeń refundacyjnych (przykładowo, Rada Przejrzystości uznała za zasadne rozszerzenie refundacji abirateronu o pacjentów ze stopniem Gleasona  $\geq 8$ ; ORP 20/2019), wprowadzenia refundacji nowych substancji czynnych (np. kabazytakselu) lub wprowadzenia nowych restrykcji po objęciu refundacją apalutamidu, rzeczywiste koszty leczenia mCRPC mogą różnić się od oszacowanych w analizie.

## 8 Dyskusja

Przeprowadzona analiza miała na celu ocenę efektywności kosztów dodania produktu leczniczego Erleada (apalutamid) do terapii deprivacji androgenów w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. Analizę ekonomiczną wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (*AOTMIT 2016*) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*). Przestrzeganie rzeczonych wytycznych i zaleceń zagwarantowało osiągnięcie odpowiedniej jakości analizy.

W wykorzystanym modelu ekonomicznym wprowadzono dwa alternatywne podejścia do modelowania przeżycia całkowitego: w oparciu o wyniki pierwszej analizy wstępnej (interim) z badania *SPARTAN* oraz podejście złożone, realizowane za pomocą modelu semi-Markowa, polegające na modelowaniu czasu do wystąpienia przerzutów z badania *SPARTAN* oraz przeżycia całkowitego u chorych po wystąpieniu przerzutów z badania *COU-AA-302* – zakończonego, rejestracyjnego badania RCT dla abirateronu w pierwszej linii leczenia mCRPC. Ze względu na niską wiarygodność ekstrapolacji wczesnych wyni-

ków OS z badania *SPARTAN* (ograniczenia te omówiono szerzej w Rozdziałach 4.8 I 7), w analizie podstawowej zdecydowano się zastosować drugą z przedstawionych strategii. Zaletą tego podejścia jest wykorzystanie bardziej kompletnych danych dotyczących przeżycia pacjentów w stanie choroby przerzutowej, pochodzących z ostatecznej analizy przeżycia w zakończonym, dużym badaniu RCT III fazy. W badaniu *COU-AA-302* dostępne były krzywe przeżycia zarówno dla ramienia abirateronu jak i braku aktywnego leczenia pierwszej linii mCRPC przed chemioterapią, dzięki czemu w modelu możliwe było powiązanie struktury dalszego leczenia po przerzutach z parametrami skuteczności klinicznej. Modelowanie przeżycia z badania *COU-AA-302* pozwoliło także – poprzez wyróżnienie podstanów mCRPC bez progresji i po progresji – na bardziej precyzyjne naliczanie użyteczności pacjentów z chorobą przerzutową: w podejściu opartym na przeżyciu całkowitym z badania *SPARTAN*, mCRPC był jednorodnym stanem o stałej użyteczności, podczas gdy w rzeczywistości mCRPC przebiega najczęściej bezobjawowo w początkowej fazie, po czym następuje gwałtowne pogorszenie jakości życia wskutek rozwinięcia bolesnych przerzutów do kości. Ograniczenia zastosowanego podejścia w modelowaniu OS omówiono w Rozdziale 7.

[REDACTED]

[REDACTED]. Wrażliwość wyników analizy na parametry związane z modelowaniem przeżycia można tłumaczyć zarówno krótkim okresem obserwacji przeżycia w badaniu *SPARTAN* jak i niepewnością związaną z ekstrapolacją za pomocą różnych rozkładów parametrycznych. Założenia przyjęte w wariacie podstawowym zostały uzasadnione racjonalnymi argumentami (ograniczenia analizy interim OS w badaniu *SPARTAN*; statystyczne kryteria dopasowania krzywych przeżycia), w związku z czym wnioskowanie o efektywności kosztów produktu Erleada powinno opierać się przede wszystkim na wynikach analizy podstawowej.

W ramach przeglądu systematycznego publikowanych badań ekonomicznych odnaleziono jedną analizę użyteczności kosztów, gdzie ocenianą interwencją stanowił apalutamid w porównaniu ze strategią polegającą na braku aktywnego leczenia pierwszej linii (placebo) oraz zastosowaniu terapii drugiej linii

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

po progresji choroby takimi jak abirateron w skojarzeniu z prednizonem, enzalutamid, docetaksel i Sipuleucel-T. W analizie ekonomicznej *Zhou 2018* inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności był równy 680 000 \$/QALY. Zdaniem autorów analizy, wysoka wartość ICER spowodowana był głównie brakiem danych dotyczących długoterminowego OS. Aktualnie nie ma badań, w których populacja leczona apalutamidem osiągnęła medianę przeżycia całkowitego. Potrzebne są dalsze badania w celu oceny długoterminowej skuteczności i opłacalności terapii apalutamidem w leczeniu nmCRPC (*Zhou 2018*). W abstrakcie *Zhou 2018* nie przedstawiono szczegółów dotyczących modelowania przeżycia (poza informacją, że dane o skuteczności klinicznej pochodziły z badania *SPARTAN*), nie podano również wyników zdrowotnych porównywanych interwencji. W związku z powyższym, odniesienie wyników analizy do niniejszego modelu nie jest możliwe; należy jednak przypuszczać, że znacząca rozbieżność oszacowanych współczynników ICUR w badaniu *Zhou 2018* oraz w niniejszej analizie wynika przede wszystkim [REDACTED]

Produkt leczniczy Erleada (apalutamid) stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego. Apalutamid stanowi selektywny inhibitor receptora androgenowego doprowadzając do zmniejszenia proliferacji komórek nowotworowych i apoptozy. Wg danych literaturowych apalutamid istotnie wydłuża czas przeżycia bez przerzutów oraz czas do progresji objawowej u pacjentów z rozpoznaniem nmCRPC. Zastosowanie powyższej technologii u pacjentów z nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów odległych może istotnie wydłużyć czas przeżycia do rozwoju postaci przerzutowej, a tym samym wpłynąć na rokowanie i jakość życia tych chorych (*Saad 2018, Program Erleada 2019*).

## 9 Wnioski końcowe

Dodanie apalutamidu do terapii deprivacji androgenów (ADT), tj. aktualnego standardu leczenia dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, jest [REDACTED]

[REDACTED]. Terapia APA+ADT prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

w postaci 1,88 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości [REDACTED] na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla analizy użyteczności kosztów były najbardziej wrażliwe na parametry i założenia dotyczące modelowania przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od przerzutów (MFS).

## 10 Załączniki

### 10.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

### 10.2 Modelowanie przeżycia całkowitego (OS) na podstawie badania SPARTAN – scenariusz AW

Analogicznie jak w przypadku MFS, do indywidualnych danych OS pacjentów z badania SPARTAN dopasowano sześć parametrycznych rozkładów czasu przeżycia: Weibulla, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny, wykładniczy, Gompertza i uogólniony rozkład gamma (modele niezależne dla APA+ADT i ADT).

Tabela 13 przedstawia statystyczną ocenę testowanych modeli dopasowanych niezależnie dla poszczególnych grup do danych OS z badania SPARTAN. Zgodnie z kryteriami informacyjnymi: Akaike (AIC) oraz bayesowskim kryterium Schwartz (BIC), najlepszym dopasowaniem charakteryzują się modele o najniższych wartościach AIC (lub BIC) spośród testowanych alternatyw. Kryteria AIC i BIC uwzględniają zarówno jakość dopasowania modeli do danych, jak i stopień złożoności modelu (przy



jednakowym dopasowaniu do danych preferowane są modele mniej złożone, tj. z mniejszą liczbą parametrów).

Tabela 52. Kryteria statystyczne jakości dopasowania parametrycznych modeli OS do danych z badania SPARTAN.

		Weibull	Wykładniczy	Log-normalny	Log-logistyczny	Gamma	Gompertz
Apalutamid + ADT	AIC	960,60	999,04	961,65	960,59	962,56	966,50
	Ranking	2	6	3	1	4	5
	BIC	969,99	1 003,73	971,04	969,98	976,63	975,90
	Ranking	2	6	3	1	5	4
ADT	AIC	617,45	648,11	617,91	617,41	619,51	622,30
	Ranking	2	6	3	1	4	5
	BIC	625,44	652,10	625,90	625,40	631,50	630,30
	Ranking	2	6	3	1	5	4

Długookresowe projekcje OS dla dopasowanych krzywych przedstawiono na poniższych wykresach (zob. Wykres 7, Wykres 8). Na podstawie kryteriów statystycznych AIC/BIC, model log-logistyczny był najlepiej dopasowany do danych OS spośród testowanych alternatyw, przy czym jakość dopasowania modelu Weibulla była zbliżona. Ocena wizualna krzywych wskazuje, że długookresowy przebieg przeżycia różni się znacząco dla poszczególnych modeli, w związku z czym wyboru podstawowej krzywej dokonano na podstawie zasadności biologicznej długookresowych projekcji. Odsetki wieloletnich przeżyć dla modeli wykładniczego i log-normalnego wydają znacząco przeszacowane, podczas gdy krzywe Gompertza są wygasające już po 5 latach, co należy uznać za nierealistyczne w świetle wyników badania SPARTAN oraz danych MFS i OS z innych badań w populacji nmCRPC (np. *Moreira 2016, Smith 2011*). W związku z powyższym, jako potencjalne modele OS rozważano krzywe Weibulla i log-logistyczną, tj. krzywe charakteryzujące się zarówno o najlepszym dopasowaniu do danych w horyzoncie badania RCT, jak i bardziej realistyczną projekcją długookresową w porównaniu z innymi rozkładami. Ostatecznie w analizie przyjęto krzywe log-logistyczne, z następującym uzasadnieniem:

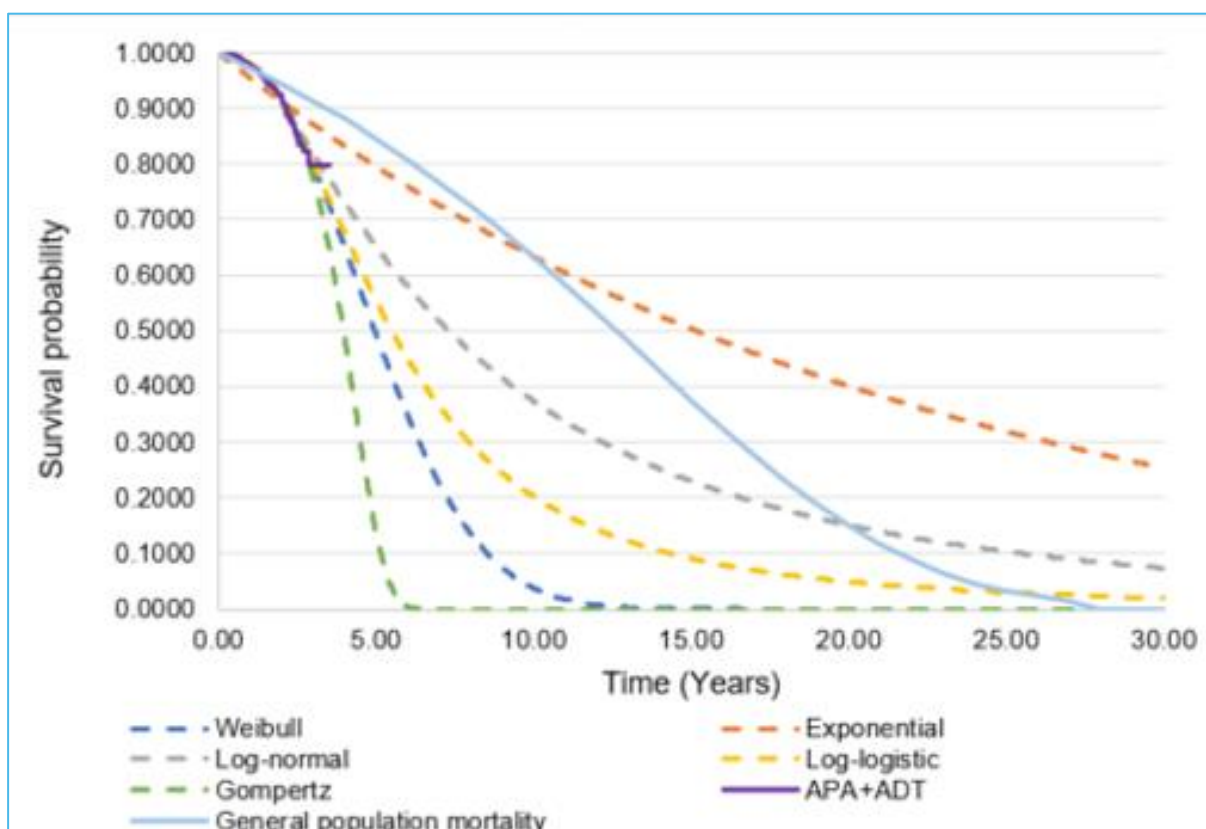
- Krzywa Weibulla dla leczenia standardowego wygasa w ok. 9 roku (<1% dożywających). Biorąc pod uwagę, że w populacji docelowej mogą znajdować się pacjenci znacznie młodsi od średniego wieku wyjściowego modelowanej kohorty (zakres wieku w badaniu SPARTAN wyniósł od 48 do 97 lat), wydaje się, że osiągnięcie nawet 20-letnich i dłuższych przeżyć jest realistyczne u niewielkiej części chorych, czego nie odzwierciedla model Weibulla. Przykładowo, w badaniu

Moreira 2016, 10-letnie odsetki przeżyć bez przerzutów obserwowano u ok. 20% pacjentów od momentu rozpoznania CRPC.

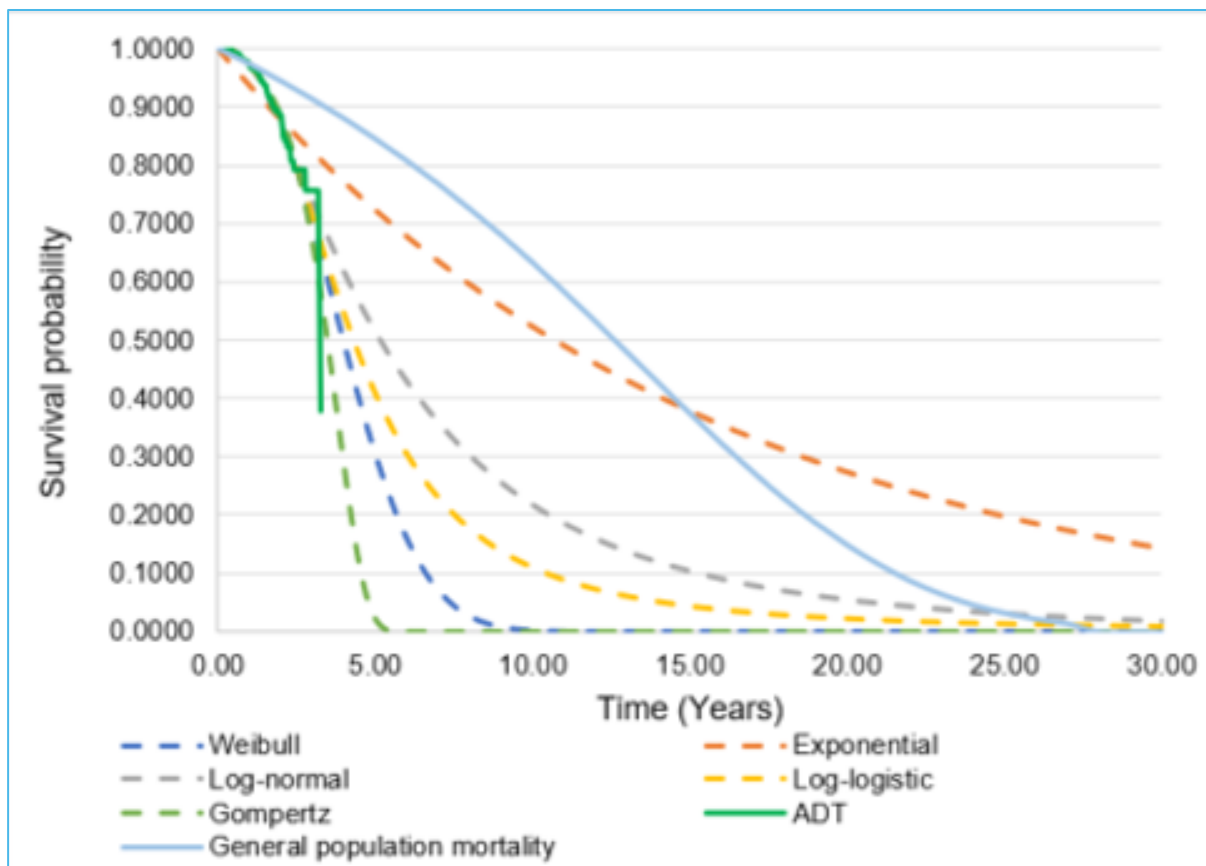
- przyjęcie krzywej Weibulla byłoby niespójne z kształtem podstawowej krzywej MFS; ze względu na dłuższy ogon krzywej log-normalnej, odsetki MFS po 7-8 latach stają się wyższe niż odsetki OS dla krzywej Weibulla, co jest sprzeczne z definicjami ww. punktów końcowych
- jakość dopasowania modelu log-logistycznego była numerycznie lepsza niż modelu Weibulla.

Parametry testowanych krzywych są dostępne w arkuszu kalkulacyjnym załączonym do wniosku (załącznik 'Resources').

Wykres 19. Dopasowane modele parametryczne OS do danych z badania SPARTAN; apalutamid + ADT.



Wykres 20. Dopasowane modele parametryczne OS do danych z badania SPARTAN; ADT.



W modelu uwzględniono także dodatkową korektę prawdopodobieństwa zgonu o umieralność naturalną, która gwarantowała, że ryzyko zgonu chorych w modelu nie będzie niższe niż w populacji ogólnej osób w analogicznym wieku i płci. Korekta polegała na zdefiniowaniu prawdopodobieństwa zgonu w każdym cyklu jako większej (maksimum) z wartości: prawdopodobieństwa zgonu wyznaczonego krzywą OS oraz prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej w Polsce ze względu na wiek i płeć (zakładając, w oparciu o charakterystykę populacji badania SPARTAN, wyjściowy wiek chorych równy 73,7 lat), zaczerpniętego z najbardziej aktualnych tablic trwania życia GUS (GUS 2018).

### 10.3 Modelowanie przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów z mCRPC

Wykorzystane w niniejszym modelu krzywe PFS dopasowano pierwotnie na potrzeby globalnego modelu ekonomicznego produktu Zytiga we wskazaniu leczenia mCRPC u pacjentów niewymagających jeszcze chemioterapii. Do danych PFS z poziomu pacjentów z populacji ITT badania COU-AA-302 dopa-

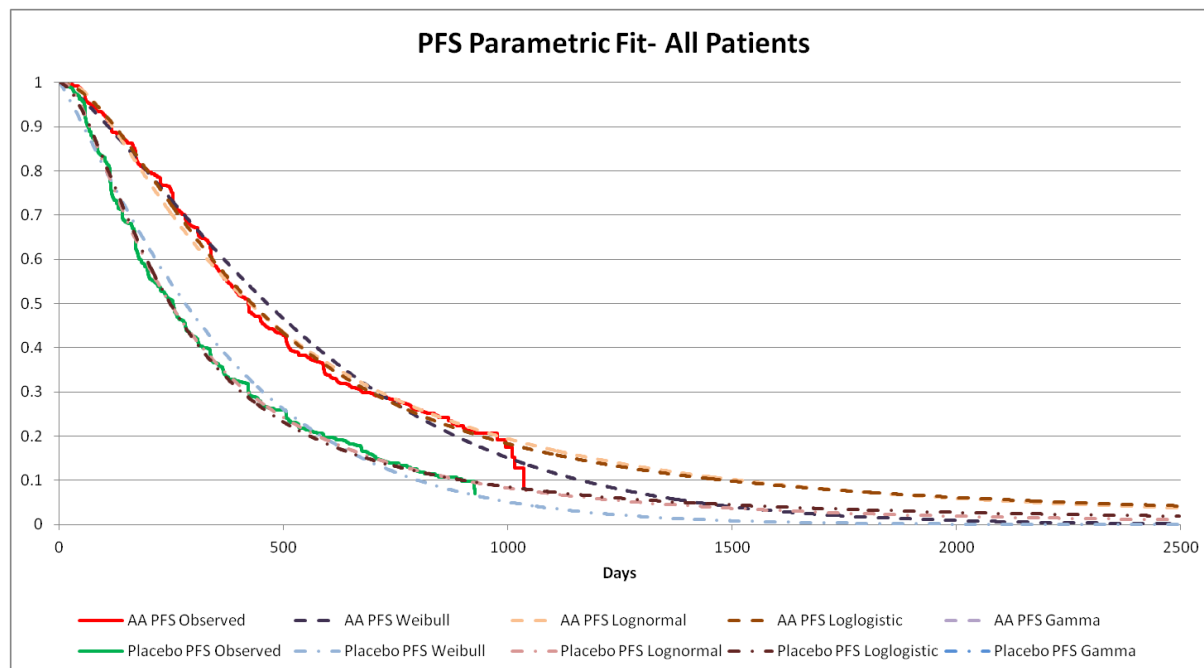
sowano (niezależnie dla ramion ABI i PBO) krzywe parametryczne Weibulla, wykładniczą, log-normalną, log-logistyczną i gamma.

Parametry oraz wartości kryterium informacyjnego Akaike (AIC) dopasowanych modeli przedstawia Tabela 15. Dopasowane krzywe przedstawiono także na wykresie (zob. Wykres 9).

Tabela 53. Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych PFS z badania *COU-AA-302*, parametry i wartości kryterium AIC (modele niezależne).

Model	Intercept	Scale	AIC
<b>Modele niezależne - placebo</b>			
Weibull	5,9570	0,8735	1559,070
Log-normalny	5,5091	1,0095	1514,591
Log-logistyczny	5,5091	0,5893	1521,059
Wykładniczy	5,9298	1,0000	1569,899
Uogólniony gamma	5,5282	1,0059	1516,497
<b>Modele niezależne – abirateron</b>			
Weibull	6,4203	0,7658	1436,667
Log-normalny	6,0507	0,9942	1426,668
Log-logistyczny	6,0629	0,5648	1417,866
Wykładniczy	6,4263	1,0000	1471,662
Uogólniony gamma	6,1941	0,9167	1422,537

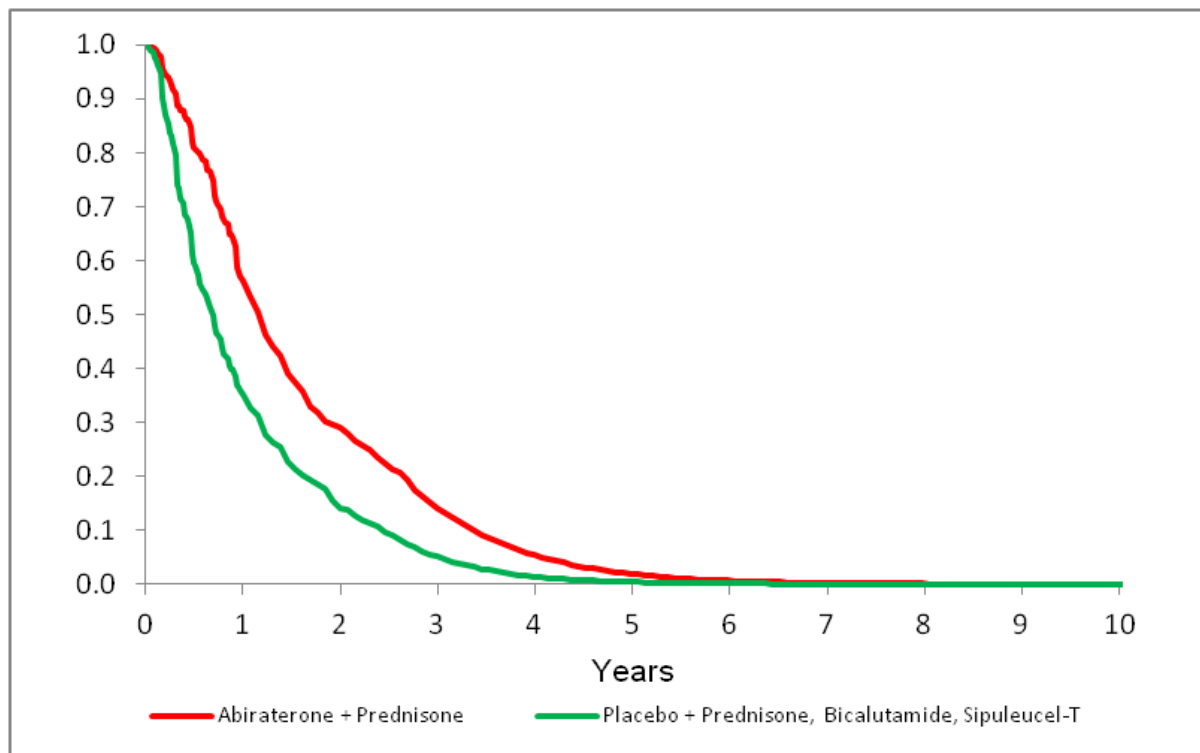
Wykres 21. Modele parametryczne PFS dopasowane do danych z badania COU-AA-302.



W analizie podstawowej przyjęto – zgodnie z globalnym modelem dla produktu Zytiga – estymator Kaplana-Meiera z ekstrapolacją funkcją Weibulla (wartości estymatora K-M dla poszczególnych cykli są dostępne w wersji elektronicznej modelu). Modele log-normalny i log-logistyczny cechowały się nieco lepszym dopasowaniem do danych, jednak ze względu na długi ogon krzywych, były one niespójne z podstawowymi krzywymi Weibulla dla OS (zob. Rozdział 4.9.2), natomiast model Weibulla zapewniał bardziej realistyczne długookresowe projekcje PFS.

Wykres 10 przedstawia przebieg podstawowych krzywych PFS w modelu.

Wykres 22. Czas przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z mCRPC, w zależności od leczenia 1 linii (abirateron + prednizon lub wyłącznie prednizon) – podstawowy model: estymator Kaplana-Meiera + ekstrapolacja funkcją Weibulla.



Modelowanie PFS posłużyło w niniejszej analizie do wyznaczenia rozkładu kohorty przebywającej w stanie mCRPC na podstawy: wolny od progresji choroby (mCRPC PFS) i progresji (mCRPC PPS) w celu przypisania wyróżnionym podstanom oddzielnych użyteczności (zob. Rozdział 4.10.2).

## Spis Tabel

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Erleada.....	18
Tabela 2. Wnioskowana cena leku Erleada 120 tabl. × 60 mg (apalutamid).....	20
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Erleada. ....	20
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Erleada w leczeniu nmCRPC – Embase.....	21
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Erleada w leczeniu nmCRPC – Pubmed.....	22
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Erleada w leczeniu nmCRPC – Cochrane Library. .....	22
Tabela 7. Charakterystyka metodyki i wyniki badania <i>Zhou 2018</i> . ....	24
Tabela 8. Charakterystyka metodyki i wyniki kanadyjskiej analizy ekonomicznej <i>CADTH 2018</i> . ....	25
Tabela 9. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu <i>SPARTAN</i> . ....	35
Tabela 10. Zakończenie leczenia w badaniu <i>SPARTAN</i> . ....	38
Tabela 11. Analiza EQ-5D w badaniu <i>SPARTAN</i> . ....	40
Tabela 12. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ( $\geq 2\%$ ) w badaniu <i>SPARTAN</i> . ....	41
Tabela 13. Kryteria statystyczne jakości dopasowania parametrycznych modeli MFS do danych z badania <i>SPARTAN</i> . ....	43
Tabela 14. Przyczyny zdarzeń MFS w badaniu <i>SPARTAN</i> . ....	45
Tabela 15. Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych OS z badania <i>COU-AA-302</i> , parametry i wartości kryterium AIC (modele niezależne). ....	46
Tabela 16. Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych OS z badania <i>COU-AA-302</i> , parametry i wartości kryterium AIC (modele zależne).....	47
Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Pubmed. ....	50
Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Embase. ....	51
Tabela 19. Użyteczności oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	53
Tabela 20. Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej .....	59
Tabela 21. Cena jednostkowa produktu Erleada (120 tabl. a 60 mg).....	60
Tabela 22. Roczny koszt leku Erleada. ....	61
Tabela 23. Roczny koszt związany z przepisaniem/wydaniem leku Erleada. ....	61
Tabela 24. Kryteria statystyczne jakości dopasowania parametrycznych modeli TTTD do danych z badania <i>SPARTAN</i> . ....	63
Tabela 25. Informacje dotyczące kosztów i zużycia gosereliny, leuproreliny, tryptoreliny oraz degarelikstu ( <i>MZ</i> <i>30/04/2019, DGL 29/05/2019</i> ). ....	64
Tabela 26. Częstość stosowania poszczególnych ADT w badaniu <i>SPARTAN</i> .....	65
Tabela 27. Roczny koszt terapii ADT (wg dawki planowej). ....	66
Tabela 28. Roczny koszt terapii ADT (wg dawki rzeczywistej).....	67

Tabela 29. Wycena świadczenia ryczałtu za diagnostykę w programie B.56. ....	68
Tabela 30. Koszty wizyt i monitorowania podczas leczenia ADT w stanie nmCRPC .....	68
Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ( $\geq 2\%$ ) w badaniu <i>SPARTAN</i> . ....	69
Tabela 32. Koszty jednego epizodu zdarzeń niepożądanych. ....	69
Tabela 33. Odsetek chorych na mCRPC otrzymujących kolejne linie leczenia – na podstawie badania <i>SPARTAN</i> . ..	71
Tabela 34. Udział chorych na mCRPC otrzymujących kolejne linie leczenia – analiza podstawowa. ....	72
Tabela 35. Zużycie i koszty terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia u chorych na mCRPC ( <i>DGL</i> <i>29/05/2019</i> ). ....	73
Tabela 36. Koszty świadczeń realizowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii mCRPC. ....	74
Tabela 37. Czas trwania aktywnego leczenia mCRPC. ....	74
Tabela 38. Koszty monitorowania leczenia w stanie mCRPC. ....	75
Tabela 39. Koszty opieki końca życia. ....	76
Tabela 40. Odsetki przeżycia całkowitego w modelu vs badanie <i>SPARTAN</i> . ....	78
Tabela 41. Odsetki przeżycia całkowitego w modelu vs inne badania długookresowe (ADT). ....	79
Tabela 42. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej. ....	80
Tabela 43. Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości i ich uzasadnienie. ....	83
Tabela 44. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństw parametrów modelu przyjętych w probabilistycznej analizie wrażliwości. ....	84
Tabela 45. Zestawienie kosztów terapii ADT i APA + ADT (analiza podstawowa). ....	86
Tabela 46. Zestawienie wyników terapii ADT oraz APA + ADT (analiza podstawowa). ....	86
Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej. ....	87
Tabela 48. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym. ....	88
Tabela 49. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS. ....	89
Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS. ....	91
Tabela 51. Probabilistyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: APA+ADT vs ADT. ....	94
Tabela 52. Kryteria statystyczne jakości dopasowania parametrycznych modeli OS do danych z badania <i>SPARTAN</i> . .....	105
Tabela 53. Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych PFS z badania <i>COU-AA-302</i> , parametry i wartości kryterium AIC (modele niezależne). ....	108



## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Erleada .....	23
Wykres 2. Struktura modelu ekonomicznego produktu Erleada .....	30
Wykres 3. Przepływ pacjentów w modelu podzielonego przeżycia (PSM). .....	31
Wykres 4. Krzywa przeżycia bez przerzutów Kaplana-Meiera (MFS) w badaniu <i>SPARTAN</i> (wykres zaczerpnięty z materiałów wnioskodawcy). .....	37
Wykres 5. Krzywa przeżycia całkowitego Kaplana-Meiera (OS) w badaniu <i>SPARTAN</i> (wykres zaczerpnięty z materiałów wnioskodawcy). .....	38
Wykres 6. Krzywa czasu leczenia w ramieniu apalutamid + ADT w badaniu <i>SPARTAN</i> (wykres zaczerpnięty z materiałów wnioskodawcy). .....	39
Wykres 7. Dopasowane modele parametryczne MFS do danych z badania <i>SPARTAN</i> ; apalutamid + ADT. ....	44
Wykres 8. Dopasowane modele parametryczne MFS do danych z badania <i>SPARTAN</i> ; ADT. ....	44
Wykres 9. Modele parametryczne OS dopasowane do danych z badania <i>COU-AA-302</i> . ....	48
Wykres 10. Czas przeżycia całkowitego u pacjentów z mCRPC, w zależności od leczenia 1 linii (abirateron + prednizon lub wyłącznie prednizon) – podstawowy model Weibulla (modele niezależne). ....	49
Wykres 11. Diagram opisujący proces wyszukiwania użyteczności wyróżnionych w modelu w stanach związanych z nmCRPC. ....	52
Wykres 12. Modele parametryczne TTTD w ramieniu APA+ADT. ....	62
Wykres 13. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; APA+ADT oraz ADT (z uwzględnieniem RSS). ....	95
Wykres 14. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; APA+ADT vs ADT (z uwzględnieniem RSS). ....	96
Wykres 15. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; APA+ADT oraz ADT (bez uwzględnienia RSS). ....	96
Wykres 16. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; APA+ADT vs ADT (bez uwzględnienia RSS). ....	97
Wykres 17. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności APA+ADT względem ADT (z uwzględnieniem RSS). ..	98
Wykres 18. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności APA+ADT względem ADT (bez uwzględnienia RSS). ..	98
Wykres 19. Dopasowane modele parametryczne OS do danych z badania <i>SPARTAN</i> ; apalutamid + ADT. ....	106
Wykres 20. Dopasowane modele parametryczne OS do danych z badania <i>SPARTAN</i> ; ADT. ....	107
Wykres 21. Modele parametryczne PFS dopasowane do danych z badania <i>COU-AA-302</i> . ....	109
Wykres 22. Czas przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z mCRPC, w zależności od leczenia 1 linii (abirateron + prednizon lub wyłącznie prednizon) – podstawowy model: estymator Kaplana-Meiera + ekstrapolacja funkcją Weibulla. ....	110

## Piśmiennictwo

- AE Tafinlar®, Mekinist® 2015** HealthQuest. Terapia skojarzona dabrafenibem I trametynibem (Tafinlar® I Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza ekonomiczna, 2015. Dostęp online:  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/115/AW/115\\_AW\\_OT\\_4351\\_19\\_TAF+MEK\\_czerniak\\_CUA\\_08.07.2016.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/AW/115_AW_OT_4351_19_TAF+MEK_czerniak_CUA_08.07.2016.pdf)
- AE Zytiga 2015** HealthQuest. Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2015. Dostęp online:  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/108/AW/108\\_AW\\_4351\\_36\\_Zytiga\\_\[octan\\_abirateronu\]\\_rak\\_gruczolu\\_krokowego\\_AE\\_2015.10.08.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/108/AW/108_AW_4351_36_Zytiga_[octan_abirateronu]_rak_gruczolu_krokowego_AE_2015.10.08.pdf)
- AKL Erleada 2019** Kaczor MP i wsp. Erleada (apalutamid) w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. Analiza kliniczna. Aestimo s.c. Kraków, 2019.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- APD Erleada 2019** Kaczor MP i wsp. Erleada (apalutamid) w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków, 2019.
- AUA 2018** American Urological Association. Castration-resistant Prostate Cancer: AUA Guideline 2018.
- AWMF 2018** AWMF. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. 2018.  
 Data ostatniego dostępu: 20.03.2019 r.
- Bahl 2015** Bahl A, Masson S, Malik Z, Birtle AJ, Sundar S, Jones RJ, James ND, Mason MD, Kumar S, Bottomley D, Lydon A, Chowdhury S, Wylie J, De Bono JS. Final quality of life and safety data for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel in the UK Early Access Programme (EAP) (NCT01254279). *BJU Int* 2015; 116(6):880-887
- CADTH 2018** Pan-Canadian Oncology Drug Review. pCODR expert review committee (pERC) final recommendation for apalutamide (erleada) for non-metastatic castration resistant prostate cancer) meeting: august 16, 2018 r.  
 Data ostatniego dostępu: 11.04.2019 r.
- ChPL Erleada** Charakterystyka Produktu Leczniczego Erleada z dnia 19.03.2019 r.  
 Dostępne online pod adresem:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada>  
 Data ostatniego dostępu: 26.03.2019 r.
- CSR SPARTAN** A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer Selective Prostate AR Targeting with ARN-509 (SPARTAN). Clinical Study Report ARN-509-003.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/rev\\_210951\\_arn-509-003\\_CSR\\_Redacted.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/rev_210951_arn-509-003_CSR_Redacted.pdf)

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

- Dearden 2019** Dearden L, Shalet N, Artenie C, Mills A, Jackson C, Grant L, Gater A. Fatigue, treatment satisfaction and health-related quality of life among patients receiving novel drugs suppressing androgen signalling for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2019; 28(1):e12949
- de Bono 2011** de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 26;364(21):1995-2005.
- Devlin 2017** Devlin N, Herdman M, Pavesi M, Phung D, Naidoo S, Beer TM, Tombal B, Loriot Y, Ivanescu C, Parli T, Balk M, Holmstrom S. Health-related quality of life effects of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: An in-depth post hoc analysis of EQ-5D data from the PREVAIL trial. *Health Qual Life Outcomes* 2017; 15(1)
- DGL 29/05/2019** Komunikat dotyczący wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za miesiąc luty 2019 r.  
<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7360.html>
- DGL 04/06/2019** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2019 r.  
<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7368.html>
- Diels 2015** Diels J, Hamberg P, Ford D, Price PW, Spencer M, Dass RN. Mapping FACT-P to EQ-5D in a large cross-sectional study of metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Qual Life Res* 2015; 24(3):591-598
- FDA 2018a** Food and Drug Administration. Dostęp on-line pod adresem: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210951s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210951s000lbl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 04.12.2018 r.
- Fizazi 2019** Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Kappeler C, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR; ARAMIS Investigators. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Mar 28;380(13):1235-1246.
- Fizazi 2015** Fizazi K, Flaig TW, Stöckle M, Scher HI, de Bono JS, Rathkopf DE, Ryan CJ, Kheoh T, Li J, Todd MB, Griffin TW, Molina A, Ohlmann CH. Does Gleason score at initial diagnosis predict efficacy of abiraterone acetate therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer? An analysis of abiraterone acetate phase III trials. *Ann Oncol.* 2016 Apr;27(4):699-705.
- GUS 2018** Trwanie życia w 2017 r. Główny Urząd Statystyczny, 2018.  
<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-,2,12.html>
- GUS 31/10/2018** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016.  
Dostęp online: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html>,
- Hechmati 2012** Hechmati G, Arellano J, Haynes I, Gunther O, Worsfold A, Rider A. PCN118 Impact of Bone Metastases on Quality of Life in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) at High Risk for Developing Bone Metastases. *Value in Health* 15(7):A431, November 2012.

- Heidenreich 2017** Heidenreich A, Chowdhury S, Klotz L, Siemens DR, Villers A, Ivanescu C, Holmstrom S, Baron B, Wang F, Lin P, Shore ND. Impact of Enzalutamide Compared with Bicalutamide on Quality of Life in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Additional Analyses from the TERRAIN Randomised Clinical Trial. *Eur Urol* 2017; 71(4):534-542
- HSE 2015** National Clinical Effectiveness Committee. Diagnosis, staging and treatment of patients with prostate cancer. National Clinical Guideline No. 8. June 2015.  
Data ostatniego dostępu: 20.03.2019 r.
- Hussain 2018** Hussein M, Fizazi K, Saad F. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*.2018;378(26).
- Lloyd 2015** Lloyd AJ, Kerr C, Penton J, Knerer G. Health-Related Quality of Life and Health Utilities in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Survey Capturing Experiences from a Diverse Sample of UK Patients. *Value Health* 2015; 18(8):1152-1157
- Loriot 2015** Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, Higano CS, Noonberg S, Holmstrom S, Mansbach H, Perabo FG, Phung D, Ivanescu C, Skaltsa K, Beer TM, Tombal B. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(5):509-521
- Miller 2013** Miller K, Moul JW, Gleave M, Fizazi K, Nelson JB, Morris T, Nathan FE, McIntosh S, Pemberton K, Higano CS. Phase III, randomized, placebo-controlled study of once-daily oral zibotentan (ZD4054) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013 Jun;16(2):187-92.
- Moreira 2016** Moreira DM, Howard LE, Sourbeer KN, Amarasekara HS, Chow LC, Cockrell DC, Hanyok BT, Aronson WJ, Kane CJ, Terris MK, Amling CL, Cooperberg MR, Liede A, Freedland SJ. Predictors of Time to Metastasis in Castration-resistant Prostate Cancer. *Urology.* 2016 Oct;96:171-176.
- MZ 30/04/2019** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCPE 2019** National Centre for Pharmacoeconomics NCPE Ireland. Apalutamide (Erleada) for nmCRPC. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/apalutamide-erleada-for-nmcrpc/>  
Data ostatniego dostępu: 19.03.2019 r.
- NFZ 30/3019** Zarządzenie Nr 30/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- NFZ 09/3019** Zarządzenie Nr 00/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- NFZ 74/2018** Zarządzenie NR 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
- NFZ 64/2018** Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

- NFZ 56/2018** Zarządzenie Nr 56/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- Nelson 2008** Nelson JB, Love W, Chin JL, Saad F, Schulman CC, Sleep DJ, Qian J, Steinberg J, Carducci M; Atrasentan Phase 3 Study Group. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer*. 2008 Nov 1;113(9):2478-87.
- Nilsson 2016** Nilsson S, Cislo P, Sartor O, Vogelzang NJ, Coleman RE, O'Sullivan JM, Reuning-Scherer J, Shan M, Zhan L, Parker C. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016; 27(5):868-874
- Program Erleada 2019** Opis projektu programu lekowego: "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów apalutamidem (ICD-10 C61)". Materiały otrzymane od wnioskodawcy.
- RP AOTMiT 80/2019** Rekomendacja nr 80/2018 z dnia 29 sierpnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu Xtandi (enzalutamidum), kapsułka miękka, 40 mg, 112 kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C61)”
- Ryan 2013** Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):138-48.
- Saad 2017** Saad F, Ivanescu C, Phung D, Lorient Y, Abhyankar S, Beer TM, Tombal B, Holmstrom S. Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; 20(1):110-116
- Saad 2018** Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, Graff JN, McQuarrie K, Li S, Hudgens S, Lawson J, Lopez-Gitlitz A, Yu MK, Smith MR, Small EJ. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(10):1404-1416
- Skaltsa 2014** Skaltsa K, Longworth L, Ivanescu C, Phung D, Holmstrom S. Mapping the FACT-P to the preference-based EQ-5D questionnaire in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Value Health* 2014; 17(2):238-244
- Smith 2018** Smith MR, Saad F, Chowdhury S. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*.2018;378(15).
- Smith 2011** Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*. 2011 May 15;117(10):2077-85.
- Smith 2005** Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, Wynne C, Murray R, Zinner NR, Schulman C, Linnartz R, Zheng M, Goessl C, Hei YJ, Small EJ, Cook R, Higano CS. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005 May 1;23(13):2918-25.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.

Erleada (apalutamid)

w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

- 
- Zhang 2017** Zhang W, Wu TY, Chen Q, Shi XL, Xiao GA, Zhao L, Xu CL, Zhou T, Sun YH. Indirect comparison between abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Asian J Androl.* 2017 Mar-Apr;19(2):196-202.
- Zhou 2018** Zhou Z, Hu X. Cost-effectiveness analysis of apalutamide for treatment in non- metastasis castration-resistant prostate cancer. *Value Health* 2018; 21:S40-S41