



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Erleada (apalutmid)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu
krokowego (ICD-10 C61)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.69.2019

Data ukończenia: 28 lutego 2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ABI	abirateron
ADT	terapia deprywacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy)
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APA	apalutamid
AR	receptor androgenowy (ang. androgen receptor)
AUA	ang. American Urological Association
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AW	analiza wrażliwości
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. castration-resistant prostate cancer)
CUA/CUOG	ang. Canadian Urological Association/Canadian Uro Oncology Group
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ENZ	enzalutamid
EUA	ang. European Association of Urology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
HUI	ang. health utilities index
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. Incremental Cost-Utility Ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
mCRPC	Przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MFS	przeżycie bez przerzutów (ang. metastasis-free survival)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NM-CRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. non-metastatic castration-resistant prostate cancer)
NO	nie osiągnięto
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)

PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSA	antygen specyficzny dla gruczołu krokowego (ang. prostate specific antygen)
PSA DT	Czas do podwojenia PSA (ang. prostate specific antygen doubling time)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. Quality Adjusted Life Years)
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. Relative Dose Intensity)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTTD	Czas do zakończenia leczenia (z ang. Time To Treatment Discontinuation)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. analog visual scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku.....	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.....	10
3.2. Problem zdrowotny.....	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	12
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	14
3.5. Refundowane technologie medyczne	14
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	14
4. Ocena analizy klinicznej	16
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	16
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	16
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	17
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	17
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	17
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	20
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	21
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	21
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	26
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	31
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	31

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	31
4.3.	Komentarz Agencji	32
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	33
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	33
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	33
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	35
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	38
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	39
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	39
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	43
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	44
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	44
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
5.4.	Komentarz Agencji	46
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	49
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	49
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	51
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	54
6.4.	Komentarz Agencji	54
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	55
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	56
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	57
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	58
11.	Kluczowe informacje i wnioski	59
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	64
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	65
14.	Źródła.....	66
15.	Załączniki.....	69

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 09.12.2019 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1179.2019.18.MN

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Erleada, apalutamidum, tabletki powlekane, 60 mg, 120 tabl. w blistrze, EAN: 05413868117059
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B 2340 Beerse
Belgia

Wnioskodawca

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 09.12.2019 r., znak PLR.4600.1179.2019.18.MN (data wpływu do AOTMiT 09.12.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Erleada, apalutamidum, tabletki powlekane, 60 mg, 120 tabl. w blistrze, EAN: 05413868117059,

w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.01.2020 r., znak OT.4331.69.2019.TG.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem JC/MEA/15/02/2020 z dnia 05.02.2020 r. (data wpływu do AOTMiT: 05.02.2020 r.). W dniu 07.02.2020 r. Agencja wystąpiła do wnioskodawcy z kolejnym pismem w sprawie niespełnienia wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań (pismo znak OT.4331.69.2019.TG.10 z dnia 07.02.2020 r.). Uzupełnienia zostały przekazane pismem znak JC/MEA/21/02/2020 z dnia 14.02.2020 (data wpływu do AOTMiT: 14.02.2020 r.).

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego, Erleada (apalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, wersja 1.0, Kraków, 2019 r.,
- [REDAKTOWANE], Analiza kliniczna, Erleada (apalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, wersja 1.0, Kraków, 2019 r.,
- [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna, Erleada (apalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, wersja 1.0, Kraków, 2019 r.,
- [REDAKTOWANE], Analiza wpływu na budżet płatnika, Erleada (apalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, wersja 1.0, Kraków, 2019 r.,
- [REDAKTOWANE], Analiza racjonalizacyjna, Erleada (apalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, wersja 1.0, Kraków, 2019 r.,
- [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna. Aktualizacja cen progowych. Erleada (apalutamid) w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. Wersja 1.0. Kraków 2020.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Erleada, apalutamidum, tabletki powlekane, 60 mg, 120 tabl. w blistrze, EAN: 05413868117059,
Kod ATC	L02BB05
Substancja czynna	apalutamid
Wnioskowane wskazanie	„Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
Dawkowanie	<u>Wg ChPL Erleada</u> Zalecana dawka to 240 mg (cztery tabletki po 60 mg) doustnie w jednorazowej dawce dobowej. U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRHa). <u>Wg treści wnioskowanego programu lekowego</u> Zalecana dawka apalutamidu wynosi 240 mg (cztery tabletki po 60 mg) i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną deprywację androgenową. Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Apalutamid jest podawanym doustnie, selektywnym inhibitorem receptora androgenowego (AR), który wiąże się bezpośrednio z domeną wiążącą ligand AR. Apalutamid zapobiega translokacji kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego, hamuje wiązanie DNA, hamuje transkrypcję zależną od AR i nie wykazuje aktywności agonistycznej receptora androgenowego. Leczenie apalutamidem zmniejsza proliferację komórek nowotworowych i nasila apoptozę, prowadząc do silnej aktywności przeciwnowotworowej. Główny metabolit, N-demetyloapalutamid, wykazywał w warunkach <i>in vitro</i> jedną trzecią aktywności apalutamidu.

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie Europejskiej Agencji Leków, produkt leczniczy Erleada, oprócz wnioskowanego opakowania, dostępny jest również w blistrze zawierającym 112 tabletek oraz w butelce zawierającej 120 tabletek.

Źródło: ChPL Erleada, https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/erleada-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf (data dostępu: 03.02.2020r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	14.01.2019 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Erleada jest wskazany u dorosłych mężczyzn w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (NM-CRPC), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów.
Status leku sierociego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie innych dat referencyjnych (wykaz EURD). Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Erleada, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada> (data dostępu: 03.02.2020 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Erleada (apalutamid) nie był do tej pory przedmiotem oceny AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie	[REDACTED]
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	[REDACTED]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie:** treść wskazania (zapisy programu lekowego) jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.
- **kategoria refundacyjna:** lek dostępny w ramach programu lekowego. Propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.
- **przynależność do grupy limitowej:** [REDACTED] Propozycja zasadna, zgodna zapisami art. 15 ustawy o refundacji.

- **poziom odpłatności:** bezpłatnie. Lek wydawany w ramach programu lekowego.
- **RSS:** bez uwag do zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak gruczołu krokowego przypisany jest do kodu C61 Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego.

Rak gruczołu krokowego (rak stercza) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*) to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi <50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie:

- wyników badań laboratoryjnych – trzy następujące po sobie wzrosty stężenia PSA (ang. *prostate-specific antigen* – antygen gruczołu krokowego) z 1-tyg. przerwą, przy czym dwa wzrosty stężenia PSA o $>50\%$ ponad nadir (wartość wyjściową), gdzie PSA >2 ng/ml
lub
- badań radiologicznych – pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe).

Źródło: AWA nr OT.4331.42.2018, Szczeklik 2017

Klasyfikacja

Po ustaleniu zaawansowania klinicznego z uwzględnieniem badań dodatkowych można wyróżnić następujące grupy:

- dużego ryzyka – PSA >20 ng/ml, ocena w skali Gleasona >8 pkt., zaawansowanie kliniczne T2c/T3 (naciek obejmuje oba płaty lub wykracza poza torebkę gruczołu),
- małego ryzyka – PSA <10 ng/ml, ocena w skali Gleasona <6 pkt., zaawansowanie kliniczne T1c lub T2a (naciek zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata),
- pośredniego ryzyka – pozostali chorzy.

Źródło: Szczeklik 2017

Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2014 roku standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 39/100 000 (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 12 343 przypadki), a współczynnik umieralności 12,63/100 000 (4 440 zgonów). Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50 r.ż. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów.

Źródło: Szczeklik 2017

Rokowanie

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lata.

Źródło: Szczeklik 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Do momentu przekazania analizy weryfikacyjnej, do Agencji nie wpłynęła żadna opinia eksperta.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>),
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
- National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org/>),
- American Society of Clinical Oncology (<https://www.asco.org/>),
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>),
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/>),
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/en/all-reports>),
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>),
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/>),
- TripDataBase (<https://www.tripdatabase.com/>),
- European Association of Urology (<https://uroweb.org/>).
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (<https://www.pturol.org.pl/>),
- Polska Unia Onkologii (<http://www.onkologia.zalaczenia.med.pl/>),

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.02.2020 r. Odnaleziono 5 wytycznych dotyczących leczenia raka gruczołu krokowego: wytyczne europejskie *European Association of Urology* (EAU) z 2019 roku, amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2019 roku, kanadyjskie *Canadian Urological Association/Canadian Uro Oncology Group* (CUA/CUOG) z 2019 roku, amerykańskie *American Urological Association* (AUA) z 2018 roku oraz polskie Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU) z 2011 roku.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EAU 2019	<p>Wytyczne dotyczące raka gruczołu krokowego. W wytycznych wskazano, że pacjentom z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (stadium zaawansowania: M0) oraz z wysokim ryzykiem ich rozwinięcia się (czas do podwojenia poziomu PSA równy lub krótszy niż 10 miesięcy) powinno zaoferować się apalutamid lub enzalutamid (siła rekomendacji: silna).</p> <p><i>Metodologia:</i> https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#2 <i>Źródło finansowania:</i> <i>European Association of Urology</i></p>
	<p>Siła dowodów: https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/</p>
NCCN 2019	<p>Wytyczne dotyczące raka gruczołu krokowego. W wytycznych przedstawiono schemat postępowania z pacjentami z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację bez przerzutów (stadium M0). W przypadku potwierdzenia braku przerzutów odległych w badaniach obrazowych zaleca się kontynuowanie terapii deprivacji androgenów (ADT) w celu podtrzymania kastracyjnego poziomu testosteronu w surowicy krwi (<50 ng/dl). W przypadku gdy czas podwojenia poziomu PSA jest dłuższy niż 10 miesięcy zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwację lub • inną hormonoterapię drugiej linii. <p>W przypadku gdy czas podwojenia poziomu PSA jest równy lub krótszy niż 10 miesięcy zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • apalutamid (kategoria: 1), • darolutamid (kategoria: 1), • enzalutamid (kategoria: 1) lub • inną hormonoterapię drugiej linii. <p>W obu przypadkach w sytuacji braku wzrostu poziomu PSA zaleca się utrzymanie dotychczasowego leczenia oraz</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>dalszą obserwację pacjenta. Natomiast w przypadku wzrostu poziomu PSA wykonuje się badania obrazowe. W przypadku braku obecności przerzutów (stadium M0) zaleca się zmianę lub kontynuację terapii oraz dalszą obserwację pacjenta. W przypadku obecności przerzutów (stadium M1) zaleca się wdrożenie schematu postępowania z pacjentami z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z przerzutami (stadium M1).</p> <p><i>Metodologia: przegląd literatury i konsensus ekspertów.</i> <i>Źródło finansowania: nie wskazano.</i></p> <p><u>Siła dowodów:</u> Kategoria 1: rekomendacja oparta o dowody naukowe wysokiej jakości (jednomyślny konsensus NCCN mówiący o tym, że interwencja ta jest odpowiednia) Kategoria 2A: rekomendacja oparta o dowody naukowe niższej jakości (jednomyślny konsensus NCCN mówiący o tym, że interwencja ta jest odpowiednia) Kategoria 2B: rekomendacja oparta o dowody naukowe niższej jakości (konsensus NCCN mówiący o tym, że interwencja ta jest odpowiednia) Kategoria 3: brak jakichkolwiek dowodów naukowych (poważna różnica zdań wśród ekspertów NCCN na temat tego, czy interwencja jest odpowiednia) Wskazano, że wszystkie rekomendacje są rekomendacjami o kategorii 2A chyba, że wskazano inaczej.</p>
CUA/CUOG 2019	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Terapia deprivacji androgenowej powinna być podtrzymana w przypadku wystąpienia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów. Jeżeli pacjent otrzymuje tę terapię powinno zaprzestac się podawanie antagonistów receptorów androgenowych pierwszej generacji (poziom 3, rekomendacja silna).</p> <p>W wytycznych wskazano, że w przypadku mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów, wysokiego ryzyka, zdefiniowanego jako czas do podwojenia poziomu PSA krótszy niż 10 miesięcy, z oczekiwanym czasem przeżycia równym lub dłuższym niż 5 lat, powinno zaoferować się apalutamid lub enzalutamid (poziom 1, rekomendacja silna).</p> <p>W przypadku pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów, wysokiego ryzyka, u których nie można zastosować zarejestrowanych terapii lub, którzy odmówią takiego leczenia można spróbować obserwacji wraz z antagonistami receptorów androgenowych pierwszej generacji (poziom 3, rekomendacja słaba).</p> <p><i>Metodologia: przegląd literatury / opinie ekspertów.</i> <i>Źródło finansowania: nie wskazano.</i></p> <p><u>Poziom dowodów:</u> został określony za pomocą <i>International Consultation on Urologic Disease (ICUD) / WHO modified Oxford Centre for Evidence-Based Medicine grading system.</i> <u>Siła rekomendacji:</u> bazując na zmodyfikowanej metodologii GRADE siła każdej z rekomendacji została określona jako słaba lub silna.</p>
AUA 2018	<p>Wytyczne dotyczące opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. W wytycznych wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjentom z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego oraz wysokim ryzykiem rozwinięcia się przerzutów, powinno zaoferować się leczenie apalutamidem lub enzalutamidem, razem z kontynuowaniem terapii deprivacji androgenów (standard postępowania, poziom dowodów: A), pacjentom z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego oraz wysokim ryzykiem rozwinięcia się przerzutów, którzy nie chcą lub nie mogą przyjmować standardowej terapii można zaoferować obserwację z kontynuacją terapii deprivacji androgenów (rekomendacja, poziom dowodów: C), pacjentom z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z wysokim ryzykiem rozwinięcia się przerzutów, którzy nie mogą lub nie chcą poddać się standardowej terapii i nie akceptują samej obserwacji, można zaoferować leczenie drugą generacją inhibitorów syntezy androgenów (np. abirateron+prednizon) (opcja, poziom dowodów: C), pacjentom z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów nie powinno się proponować chemioterapii lub immunoterapii – nie dotyczy udziałów w badaniach klinicznych (rekomendacja, poziom dowodów: C). <p><u>Siła dowodów:</u> Standard postępowania: stanowcze wytyczne mówiące o tym, że powinno lub nie powinno się stosować danej interwencji, oparte o dowody naukowe o poziomie A lub B. Rekomendacja: stanowcze wytyczne mówiące o tym, że powinno lub nie powinno się stosować danej interwencji, oparte o dowody naukowe o poziomie C. Opcja: brak stanowczych wytycznych odnoszących się do zastosowania lub braku zastosowania danej interwencji. Decyzja należy do lekarza prowadzącego oraz pacjenta ponieważ stosunek korzyści do ryzyka jest zbalansowany lub trudny do określenia, oparte o dowody naukowe o poziomie A, B lub C. Powszechna opinia wśród lekarzy: stanowisko szeroko akceptowane w środowisku urologów lub innych klinicystów, może, ale nie musi być poparte danymi w literaturze fachowej. Opinia eksperta: stanowisko wypracowane na drodze konsensusu ekspertów, brak dowodów naukowych.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> A – dowody naukowe wysokiej jakości B – dowody naukowe umiarkowanej jakości C – dowody naukowe niskiej jakości</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTU 2011	<p>Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza.</p> <p>Wytyczne Polskiego Towarzystwa Urologicznego opierają się na wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego i przedstawiają tłumaczenie nieaktualnego już dokumentu. W związku z tym, że w niniejszej AWA przedstawiono wytyczne EAU z 2019 roku odstąpiono od przedstawienia dokumentu PTU/EAU z 2011 roku.</p>

W wytycznych europejskich EAU z 2019 roku wśród pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (z wysokim ryzykiem rozwinęcia się przerzutów) rekomenduje się zastosowanie apalutamidu lub enzalutamidu. W wytycznych amerykańskich AUA z 2018 roku zamieszczono taką samą rekomendację, wskazując dodatkowo, że u pacjentów tych powinna być kontynuowana terapia deprivacji androgenów. Wytyczne kanadyjskie CUA/CUOG z 2019 roku oprócz powyższych rekomendacji wskazują również warunek oczekiwanej długości życia wynoszącej 5 lat, natomiast wytyczne amerykańskie NCCN z 2019 roku oprócz apalutamidu i enzalutamidu wskazują na możliwość zastosowania darolutamidu (nie wskazując substancji preferowanej) lub innej hormonoterapii drugiej linii.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do momentu przekazania analizy weryfikacyjnej, do Agencji nie wpłynęła żadna opinia eksperta.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.12.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 105), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach refundacji aptecznej: produkty lecznicze zawierające substancje takie jak – goseralina, leuprorelina, triptorelina oraz degareliks,
- program lekowy B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, a w ramach niego: octan abirateronu, enzalutamid oraz dichlorek radu Ra-223 (żadne ze wskazań nie odpowiada całkowicie ocenianemu),
- w ramach katalogu chemioterapii (wskazanie ogólne – C61 Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego): produkty lecznicze zawierające substancje takie jak – bicalutamidum, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, docetaxelum, doxorubicinum, etoposidum, gemcytabinum, ifosfamidum, vincristinum oraz vinorelabinum.

Szczegółowe dane przedstawiono w załączeniu do niniejszej AWA.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • terapia deprivacji androgenów +/- placebo • enzalutamid (dodatkowy) 	<p>„(...) jako komparatory dla ocenianej interwencji wskazano przewlekłe stosowanie terapii deprivacji androgenów (ADT, farmakologicznej lub chirurgicznej) z ewentualnym zastosowaniem placebo (...), natomiast jako komparator dodatkowy uwzględniono enzalutamid (dodany do przewlekłej ADT)”.</p>	<p>Komentarz pod tabelą.</p>

W wytycznych europejskich EAU z 2019 roku wśród pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (z wysokim ryzykiem rozwinęcia się przerzutów) rekomenduje się zastosowanie apalutamidu lub enzalutamidu. W wytycznych amerykańskich AUA z 2018 roku zamieszczono taką samą rekomendację, wskazując dodatkowo, że u pacjentów tych powinna być kontynuowana terapia deprivacji androgenów. Wytyczne kanadyjskie CUA/CUOG z 2019 roku oprócz powyższych rekomendacji wskazują również warunek oczekiwanej długości życia wynoszącej 5 lat, natomiast wytyczne amerykańskie NCCN z 2019 roku oprócz apalutamidu i enzalutamidu wskazują na możliwość zastosowania darolutamidu (nie wskazując substancji preferowanej) lub innej hormonoterapii drugiej linii.

W aktualnie refundowanym programie lekowym B.56. „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” finansowany jest m.in. enzalutamid (produkt leczniczy Xtandi) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Kryteria kwalifikacji są następujące (muszą być spełnione łącznie):

- 1) wiek: 18 lat i powyżej,
- 2) rozpoznanie histologiczne raka gruczołu krokowego,
- 3) stadium oporności na kastrację (stężenie testosteronu w surowicy wynoszące poniżej 50 ng/dl, tj. wynoszące mniej niż 1,7 nmol/l),
- 4) stan sprawności 0-1 według ECOG,
- 5) z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, określoną na podstawie:
 - a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub
 - b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych.

Biorąc pod uwagę kryteria kwalifikacji do leczenia apalutamidem we wnioskowanej treści programu lekowego, wydaje się, że dla części pacjentów komparatorem może być enzalutamid.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz aktualny stan refundacyjny leków w Polsce wybór komparatora oraz komparatora dodatkowego uznaje się za zasadny.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem przeglądu systematycznego wskazanym przez wnioskodawcę jest „porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, w ramach programu lekowego”.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla interwencji ocenianej.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli mężczyźni z rakiem gruczołu krokowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> opornym na kastrację (nmCRPC) –trzy kolejne wzrosty stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, prowadzące do wzrostu stężenia o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), z ostatnią wartością stężenia PSA wynoszącą ≥ 2 ng/ml – w trakcie trwania ciągłej farmakologicznej deprywacji androgenowej lub po kastracji chirurgicznej – kastracyjne stężenie testosteronu poniżej 50 ng/dl ($< 1,72$ nmol/l)* bez przerzutów odległych o wysokim ryzyku rozwoju przerzutów, zdefiniowanym jako czas podwojenia stężenia PSA (PSA doubling time – PSA DT) ≤ 10 miesięcy w stanie sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO. 	<p>Obecność przerzutów odległych. Brak oporności na kastrację.</p>	Bez uwag.
Interwencja	Apalutamid w dawce 240 mg/d + ADT.	Inne terapie lub niewłaściwe dawkowanie.	Bez uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Placebo + ADT, komparator dodatkowy –enzalutamid w dawce 160 mg/d + ADT. 	Inne terapie.	Bez uwag.
Punkty końcowe	OS, MFS, PFS, czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA, czas do wystąpienia przerzutów w węzłach chłonnych, czas do progresji objawowej, czas do progresji bólu, czas do progresji PSA, jakość życia, bezpieczeństwo.	Farmakokinetyka/farmakodynamika Ocena czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie	Bez uwag.
Typ badań	<p><u>Apalutamid</u>: badania RCT, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez, badania pragmatyczne oraz prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej –opublikowane w pełnym tekście lub streszczenia doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowych informacji do włączonych badań.</p> <p><u>Enzalutamid</u>: pełnotekstowe badania RCT umożliwiające porównanie przez wspólny komparator, a także streszczenia doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowych informacji do włączonych badań.</p>	Opisy pojedynczych przypadków.	Bez uwag.
Inne kryteria	Nie wskazano.	Nie wskazano.	Nie dotyczy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano wyszukiwania:

- badań pierwotnych – w bazach informacji medycznej Medline (przez PubMed), Embase (przez Elsevier), *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) wraz z analizą bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych, przeszukano abstrakty z doniesień konferencyjnych (*European Association of Urology Congress: 2019, 2018, 2017, American Urological Association Annual Meeting: 2019, 2018, 2017, American Association for Cancer Research Annual Meeting: 2019, 2018, 2017, Canadian Urological Association Meeting: 2019, 2018, Asia-Pacific Prostate Cancer Conference: 2019, 2018, 2017, 2016, Medical Oncology Group of Australia Incorporated Annual Scientific Meeting, New Directions in Personalised Cancer Therapy: 2018, Genitourinary Cancers Symposium: 2019, 2018, Palliative and Supportive Care in Oncology Symposium: 2018, ISPOR Europe: 2018*) oraz rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu),
- badań wtórnych – w bazach informacji medycznej Medline (przez PubMed), Embase, *The Cochrane Library*.

Jako datę ostatniego wyszukiwania podano: 26.06.2019 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Zakres przeszukanych baz danych obejmował minimum wskazane w Wytocznych HTA Agencji z 2016 r. Wyszukiwanie nie zostało ograniczone przedziałem czasowym. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków pracujących niezależnie, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego analityka.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz *The Cochrane Library* z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnej oraz wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniu 03.01.2020 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- badanie SPARTAN – randomizowane badanie kliniczne III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apalutamidu z placebo (w obu przypadkach pacjenci otrzymywali dodatkowo terapię depriwacji androgenów) u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów odległych, o wysokim ryzyku ich rozwoju (opisane w publikacjach: *Small 2019, Smith 2018, Saad 2018* oraz abstraktach konferencyjnych: *Feng 2019, Small 2019a, Graff 2019, Hadaschik 2019, Saad 2019, Small 2018, Smith 2018a*),
- badanie PROSPER – (opisane w publikacjach: *Hussain 2018, Tombal 2019* oraz abstraktach konferencyjnych: *Saad 2018b, Shore 2018, Sternberg 2018, Stockler 2018, Attard 2018, Tombal 2018*),
- badanie ARN-509-001 – eksperymentalne jednoramienne badanie II fazy opisujące 3 różne kohorty (m.in. kohortę pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów) (opisane w publikacji *Smith 2016*).

Do AKL włączono dodatkowo publikację *Chowdhury 2019, Chowdhury 2019a* oraz doniesienia konferencyjne *Chowdhury 2018*, w którym zaprezentowano wyniki porównania apalutamidu z enzalutamidem (dane z badania SPARTAN vs dane z badania PROSPER).

Do AKL wnioskodawcy włączono trzy opublikowane przeglądy systematyczne: *Crawford 2018, Lorient 2018, Wallis 2018*.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań pierwotnych na podstawie których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>SPARTAN (Smith 2018)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development, Aragon Pharmaceuticals</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, • opis randomizacji: pacjenci byli poddani randomizacji w stosunku 2:1 do grup APA + ADT i PLC + ADT, • opis zaślepienia: potrójne zaślepienie, • 332 ośrodki w 26 państwach (w tym w Polsce), • interwencja: apalutamid (APA) 240 mg/d p.o. • komparator: PLC o wyglądzie identycznym do badanego leku, podawane tak jak APA, • leczenie towarzyszące: w trakcie trwania badania kontynuowana deprywacja androgenowa (ADT), • każdy cykl leczenia trwał 28 dni, • okres obserwacji: data odcięcia w pierwszej analizie głównej – 19.05.2017 r. (mediana okresu obserwacji 20,3 miesiący), data odcięcia w drugiej analizie głównej – 17.05.2019 r., • hipoteza: <i>superiority</i>. 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni w wieku 18 lat i więcej z potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z brakiem przerzutów odległych oraz przerzutów w węzłach chłonnych (regionalnych i odległych), • u pacjentów z chirurgiczną lub farmakologiczną kastracją stężenie testosteronu musiało wynosić <50 ng/dl, • wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów (PSADT ≤10 miesięcy podczas przewlekłej terapii deprywacji androgenów), • w przypadku pacjentów z farmakologiczną kastracją, przewlekłe dawkowanie GnRH musiało zostać rozpoczęte ≥4 tyg. przed randomizacją i musiało być kontynuowane przez cały czas trwania badania, aby utrzymać kastracyjne stężenie testosteronu, • chorzy, którzy otrzymywali preparaty zapobiegający rozwojowi zdarzeń kostnych, wskazane do leczenia osteoporozy musieli otrzymywać stabilne dawkowanie przez ≥4 tyg. przed randomizacją, • pacjenci, którzy otrzymywali antyandrogeny pierwszej generacji musieli przejść ≥4 tyg. okres wymywania przed randomizacją, po którym wymagano wystąpienia postępującej progresji choroby (wzrost stężenia PSA), • ≥4 tyg. przed randomizacją od wcześniejszego stosowania inhibitorów 5-α-reduktazy (np. finasteryd, dutasteryd), estrogenów (niezależnie od stosowanej dawki) i jakiegokolwiek innej terapii przeciwnowotworowej, w tym adjuwantowej i neoadjuwantowej chemioterapii, • ≥4 tyg. od poważnej operacji lub radioterapii do momentu randomizacji, • ECOG 0 lub 1. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gr. APA+ADT=806 os. • gr. PLC+ADT=401 os. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez przerzutów (ang. <i>metastasis-free survival</i>, MFS). <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia przerzutu (ang. <i>time to metastasis</i>), • czas do progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), • czas do progresji objawów (ang. <i>time to symptomatic progression</i>), • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), • czas do wdrożenia chemioterapii cytostatykami, • czas do progresji PSA, • odpowiedź PSA • wtórne przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>second-progression-free survival</i>, PFS2), • punkty końcowe typu PROs (ang. <i>patient-reported outcomes</i>).
<p>PROSPER (Hussain 2018)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer i Astellas Pharma</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, • opis randomizacji: pacjenci byli poddani randomizacji w stosunku 2:1 do grup ENZ + ADT i PLC + ADT, • opis zaślepienia: podwójne zaślepienie, • ponad 300 ośrodków w 32 krajach (w tym w Polsce), • interwencja: enzalutamid (ENZ) 160 mg/d + ADT: enzalutamid podawany był w postaci 4 kaps. 40 mg podawanych 1 raz dziennie z/lub bez jedzenia, • komparator: PLC + ADT (PLC o wyglądzie identycznym do badanego leku, podawane tak jak ENZ), • okres obserwacji: 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni w wieku 18 lat i więcej z potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z brakiem przerzutów odległych, • kastracyjne stężenie testosteronu –stężenie testosteronu <50 ng/dl (1,73 nmol/l), • pacjenci po chirurgicznej kastracji (obustronna orchidektomia) lub w trakcie farmakologicznej kastracji (GnRH agoniści/antagoniści), • wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów – czas do podwojenia stężenia PSA ≤10 mies., • jeśli pacjent otrzymywał bisfosfoniary lub denosumab wcześniej powinien je kontynuować w czasie trwania badania, jednak dawka musiał być stała w okresie 4 tyg. przed randomizacją, • przewidywana długość życia ≥ 12 mies., • ECOG 0 lub 1. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gr. ENZ+ADT=933 os. • gr. PLC+ADT=468 os. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez przerzutów (ang. <i>metastasis-free survival</i>, MFS). <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji PSA (TTPP) (ang. <i>Time To PSA Progression</i>), • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), • odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA, • czas do progresji bólu związanego z rakiem prostaty, • czas do zastosowania opioidów w leczeniu przeciwbólowym bólu związanego z rakiem prostaty, • czas do wdrożenia nowego leczenia przeciwnowotworowego, • czas do wdrożenia chemioterapii cytotoksycznej, • przeżycia związane z chorobą

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ mediana czasu obserwacji dla grupy ENZ: 18,4 mies. ✓ mediana czasu obserwacji dla grupy PLC: 11,1 mies. ✓ rozszerzony okres obserwacji: od przyjęcia ostatniej dawki leku co 16 tyg. aż do wystąpienia zgonu, <ul style="list-style-type: none"> • hipoteza: <i>superiority</i>. 		<p>wolne od chemioterapii (ang. <i>chemotherapy-free disease-specific survival, CFDS</i>),</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycia wolne od chemioterapii (ang. <i>chemotherapy-free survival, CFS</i>), • czas do pogorszenia statusu funkcjonowania wg kwestionariusza FACT-P, • jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza FACT-P, EQ-5D-5L oraz QLQ-PR25, • bezpieczeństwo.
<p>ARN-509-001 (Smith 2016)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Aragon Pharmaceuticals, Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektywne, jednoramienne badanie eksperymentalne II fazy, • wieloośrodkowe (USA), • interwencja: apalutamid 240 mg/dziennie p.o. + kontynuacja ADT, • mediana okresu obserwacji: 28,0 miesięcy, • hipoteza: nie dotyczy. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, • aktualnie trwająca terapia ADT –analogiem lub inhibitorem GnRH lub orchidektomia (kastracja chirurgiczna lub medyczna), • chorzy z kohorty nmCRPC – brak widocznych w obrazowaniu przerzutów odległych (do OUN, kręgosłupa lub opon) w ocenie centralnej (węzły chłonne miedniczne <3 cm poniżej rozwidlenia tętnicy biodrowej wspólnej), • stężenie testosteronu na poziomie kastracyjnym ≤ 50 ng/dl w okresie 4 tygodni włączenia do badania, • ECOG 0-1, • oczekiwana długość życia ≥ 3 mies., • skorygowany odstęp QT ≤ 450 ms, • prawidłowa czynność serca, nerek, wątroby i szpiku kostnego, • chorzy wysokiego ryzyka pojawienia się przerzutów –zdef. jako stężenie PSA ≥ 8 ng/ml w okresie 3 mies. przed włączeniem lub stężenie PSA DT ≤ 10 mies. <p><u>Liczba pacjentów</u> N=51 os.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź PSA w 12 tyg. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • maksymalna odpowiedź PSA – maksymalna procentowa redukcja stężenia PSA w jakimkolwiek punkcie badania w stosunku do wartości początkowej, • czas do progresji PSA, • przeżycie wolne od przerzutów, • bezpieczeństwo.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się na stronach 34-53, 81-86, 113-135 oraz 222-244 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane na stronach 29-31 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Randomizowane badania kliniczne oceniono m.in. przy użyciu narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego *Cochrane Collaboration*.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy dla wybranych badań zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wybranych badań pierwotnych wg narzędzia *Cochrane Collaboration*

Badanie	1	2	3	4	5	6	7
SPARTAN	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PROSPER	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

1 – procedura randomizacji; 2 – utajenie randomizacji; 3 – zaślepienie chorych i personelu; 4 – zaślepienie oceny wyników; 5 – niekompletność wyników; 6 – selektywna prezentacja wyników; 7 – inne czynniki

Do oceny jakości badania bez grupy kontrolnej (badanie ARN-509-001), wykorzystano narzędzie NICE. Uzyskało ono 6 na 8 możliwych do zdobycia punktów. Utrata punktów wynikała z braku informacji o tym, że rekrutacja pacjentów odbywała się w sposób konsekwentny oraz z braku przedstawienia wyników w warstwach.

Przeglądy systematyczne zostały ocenione w skali AMSTAR 2. Uzyskano następujące wyniki (szczegóły zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na stronach 214-215):

- *Crawford 2018*: przegląd systematyczny krytycznie niskiej jakości,
- *Loriot 2018*: przegląd systematyczny krytycznie niskiej jakości,
- *Wallis 2018*: przegląd systematyczny krytycznie niskiej jakości.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W chwili odcięcia danych liczba zaobserwowanych zdarzeń była zbyt mała, aby zakończyć obserwację przeżycia całkowitego w badaniu SPARTAN. Pomimo liczbowego trendu wskazującego na korzyść apalutamidu, wyniki nie osiągnęły progu istotności statystycznej. Ponieważ mediana czasu przeżycia bez przerzutów wyniosła ponad 3 lata w grupie apalutamidu, ocena OS wymaga znacznie dłuższego okresu obserwacji, celem potwierdzenia skuteczności interwencji w zakresie tego punktu końcowego. Dodatkowo należy pamiętać, że umożliwienie przechodzenia pacjentów z grupy placebo na apalutamid po wykonaniu pierwszej analizy danych będzie wymagało zastosowania odpowiednich korekt w dalszej ocenie”;
- „Autorzy próby SPARTAN zaznaczyli, że choć nie uwzględniała ona pacjentów z przerzutami wykrytymi w ramach standardowych metodach obrazowania (CT, MRI, scyntygrafia), to być może bardziej czułe badania obrazowe (np. pozytonowa tomografia emisyjna) mogłyby wykryć przerzuty u części włączonych chorych, jednak jak podkreślili, spójne wydłużenie przeżycia wolnego od przerzutów w analizowanych dodatkowo podgrupach pacjentów (także z wysokim stężeniem PSA czy krótką medianą czasu podwojenia PSA) dowodzi, że korzyści kliniczne z leczenia apalutamidem objęłyby także pacjentów z wysokim obciążeniem chorobą”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- część z przedstawionych w AKL wnioskodawcy wyników pochodziła z doniesień konferencyjnych.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W celu porównania apalutamidu z enzalutamidem wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera przez wspólny komparator jakim jest placebo (badanie SPARTAN: APA+ADT vs PLC+ADT oraz badanie PROSPER: ENZ+ADT vs PLC+ADT). Porównanie metodyki badań, populacji pacjentów i zastosowanych procedur pomiędzy badaniem SPARTAN i PROSPER przedstawiono w AKL wnioskodawcy na stronach 113-135.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (SPARTAN), w którym przedstawiono porównanie apalutamidu z placebo (obu podawanych z ADT) w populacji pacjentów z gruczolakorakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, bez przerzutów odległych, o wysokim ryzyku rozwoju przerzutów – próba była jednak wiarygodnym, odpowiednio dużym badaniem (ponad 1200 chorych), by wykazać różnice między interwencjami z odpowiednią mocą statystyczną w przeżyciu wolnym od przerzutów w ocenie niezależnej zaślepionej komisji; dodatkowo obserwacje z tego badania zostały uzupełnione o wyniki jednoramiennego badania eksperymentalnego ARN-509-001”;
- „Ponieważ nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio apalutamid z dodatkowym komparatorem – enzalutamidem, zdecydowano się przeprowadzić porównania pośrednie metodą Buchera, które wyjściowo jest mniej wiarygodne niż wyniki porównania „head-to-head” – uwzględniona w tym porównaniu próba PROSPER, w której oceniano enzalutamid, była bardzo zbliżona do badania SPARTAN pod względem metodyki, kryteriów włączenia oraz charakterystyk demograficzno-klinicznych populacji. Dodatkowo wpływ ewentualnych różnic w definicjach punktów końcowych (MFS) i okresach obserwacji eksplorowano w ramach analiz wrażliwości, przeprowadzono także ocenę w podgrupach, gdy było to możliwe, oraz przedstawiono wyniki porównania pośredniego skorygowanego doborem populacji”;

- „Pomimo pewnych różnic w definicji oporności na kastrację w poszczególnych badaniach klinicznych i zapisach programu lekowego, lub ich modyfikacji w protokole badania, we wszystkich kryteriach uwzględniono warunek potwierdzenia przyrostu stężenia PSA, przekroczenia granicznej wartości bezwzględnej oraz podwojenia stężenia (poprzez kryterium PSA DT), uproszczenie kryteriów nie stanowi zatem ograniczenia odnośnie wiarygodności zewnętrznej wyników”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- bez dodatkowych ograniczeń.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach analizy skuteczności przedstawiono dane z badania SPARTAN i ARN-509-001 oraz przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator (placebo) z wykorzystaniem wyników z badań: SPARTAN, PROSPER.

Daty odcięcia dla danych:

- badanie SPARTAN: pierwsza data odcięcia w analizie głównej – 19.05.2017 r., ocena dodatkowa – 17.05.2018 r., druga data odcięcia w analizie głównej – 01.02.2019 r.,
- badanie PROSPER: 28.06.2017 r..

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **bold**.

❖ WYNIKI Z BADANIA JEDNORAMIENNEGO: APA

Wyniki skuteczności z jednoramiennego badania ARN-059-001 zostały przedstawione na stronach 87-89 AKL wnioskodawcy.

❖ PORÓWNANIE: APA+ADT vs PLC+ADT (badanie SPARTAN)

Przeżycie wolne od przerzutów (ang. *metastasis-free survival*, MFS)

Dla populacji ogólnej badania mediana przeżycia bez przerzutów wyniosła odpowiednio 40,5 i 16,2 miesiąca dla APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT, a HR=0,28 [95%CI: 0,23; 0,35], p<0,001 (wynik analizy ze stratyfikacją z uwagi na wyjściową medianę PSADT: >6 miesięcy vs ≤6 miesięcy – analiza bez stratyfikacji potwierdziła ten wynik).

Należy wskazać, że na otrzymane wyniki nie miał wpływu dopuszczony od lipca 2017 roku *cross-over*, gdyż analizę przeprowadzono z datą odcięcia dla danych 19.05.2017 roku.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej oraz w tabeli 18 na stronach 58-59 AKL wnioskodawcy.

Tabela 10. Przeżycie wolne od przerzutów

Podgrupa		APA+ADT (N=806 os.) [miesiące]	PLC+ADT (N=401 os.) [miesiące]	HR [95%CI], p-wartość
Cała populacja badania	Wynik ze stratyfikacją	40,5	16,2	0,28 [0,23; 0,35], p<0,001
	Wynik bez stratyfikacji			0,30 [0,24; 0,36]

Na stronach 61-62 AKL przedstawiono również wyniki z 3 dodatkowych analiz w podgrupach (abstrakty konferencyjne).

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS)

W momencie przeprowadzenia pierwszej analizy przeżycia całkowitego mediana nie została osiągnięta w grupie apalutamidu, a w grupie placebo wyniosła 39 miesięcy. Przeżycie całkowite było dłuższe w grupie apalutamidu w porównaniu do placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej, HR=0,70 [95%CI: 0,47; 1,04], p=0,07. W przypadku tej analizy na otrzymane wyniki nie miał wpływu dopuszczony od lipca 2017 roku *cross-over*, gdyż analizę przeprowadzono z datą odcięcia dla danych 19.05.2017 r.

W momencie przeprowadzenia drugiej analizy przeżycia całkowitego, na której wyniki miał już wpływ dopuszczony od lipca 207 r. *cross-over*, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup, a przeżycie całkowite było istotnie statystycznie dłuższe w grupie apalutamidu w porównaniu do placebo, HR=0,75 [0,59; 0,96], p=0,0197.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej oraz w Uzupelnieniu wymagań minimalnych przekazany przez wnioskodawcę na stronach 12-15.

Tabela 11. Przeżycie całkowite

Punkt końcowy	APA+ADT (N=806 os.) [miesiące]	PLC+ADT (N=401 os.) [miesiące]	HR [95%CI], p-wartość
Data odcięcia dla danych: 19.05.2017 r.			
Przeżycie całkowite	NO	39,0	0,70 [0,47; 1,04], p=0,07
Data odcięcia dla danych: 01.02.2019 r.			
Przeżycie całkowite	NO	NO	0,75 (0,59; 0,96), p = 0,0197
NO – nie osiągnięto			

Ocena jakości życia

FACT-P jest kwestionariuszem który został stworzony i zwalidowany wśród pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, składającym się z 39 pytań podzielonych pomiędzy 5 podskal (dobrostanu fizycznego, społecznego i rodzinnego, emocjonalnego, funkcjonalnego oraz podskala raka gruczołu krokowego). Wypełniając kwestionariusz można uzyskać od 0 do 156 punktów. Im wyższy wynik tym wyższa ocena jakości życia.

Kwestionariusz EQ-5D-3L jest narzędziem uzupełniającym względem innych narzędzi oceny jakości życia raportowanej przez pacjenta. Kwestionariusz ten składa się z 5 pytań oceniającym jak w danym momencie pacjent postrzega takie obszary jak: poruszanie się, samoopieka, codzienne aktywności, ból i dyskomfort oraz niepokój lub depresję. Obszary te są oceniane za pomocą skali Likerta od 1 do 3, gdzie 1 oznacza „brak problemów”, 2 oznacza „jakieś problemy”, a 3 oznacza „bardzo duże problemy”. Na podstawie EQ-5D-3L oblicza się stopień użyteczności, którego wartość może wahać się od -1 do 1, gdzie -1 oznacza „najgorszy wyobrażalny stan zdrowia”, 1 oznacza „najlepszy wyobrażalny stan zdrowia”, a 0 odpowiada stanowi równemu śmierci.

Autorzy publikacji wskazali, że począwszy od 11. cyklu obserwowano numerycznie większe pogorszenie w ocenie jakości życia (w ramach analizy średnich zmian punktacji FACT-P, FACT-G, poszczególnych podskal FACT-P oraz EQ-5D-3L) wśród pacjentów z grupy placebo w porównaniu do chorych otrzymujących apalutamid. Różnice obserwowane między grupami w 29. cyklu leczenia nie były jednak istotne statystycznie w większości ocenianych parametrów określających jakość życia pacjentów – jedynie w ocenie EQ-5D-3L HUI, w ramach obliczeń wykonanych przez wnioskodawcę, stwierdzono istotnie większe pogorszenie tego parametru w grupie placebo, MD=0,05 [95% CI: 0,01; 0,09], p = 0,0232.

Autorzy publikacji podkreślili, że punktacja ogólna i poszczególnych podskal kwestionariusza FACT-P, jak i EQ-5D-3L utrzymała się na podobnym poziomie na początku badania, jak i w 29. cyklu – zarówno w grupie APA+ADT, jak i PLC+ADT (obserwowana różnica względem obliczeń wnioskodawcy może wynikać z faktu, że dane na temat EQ-5D-3L HUI odczytano z wykresu, co wiąże się z mniejszą dokładnością). Ogółem autorzy publikacji wskazali, że wyniki oceny kwestionariusza FACT-P oraz jego podskali, a także kwestionariusza EQ-5D-3L wskazywały na utrzymywanie się jakości życia pacjentów leczonych apalutamidem od początku badania aż do 29. cyklu. Podkreślono, że średnie wyniki punktów końcowych raportowanych przez pacjentów nie różniły się między APA+ADT vs PLC+ADT. Obserwowane średnie zmiany względem wartości wyjściowych (wyznaczone metodą najmniejszych kwadratów) wskazują, że pogorszenie jakości życia było bardziej widoczne w grupie kontrolnej próby.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Jakość życia

Punkt końcowy	APA+ADT (N= 179 os. dla cyklu 29., N=274 os. dla cyklu 25., N=373 os. dla cyklu 21.) [średnia zmiana (SD*)]	PLC+ADT (N= 44 os. dla cyklu 29., N=62 os. dla cyklu 25., N=99 os. dla cyklu 21.) [średnia zmiana (SD*)]	MD* [95%CI], p-wartość
Cykl 29.			

Punkt końcowy	APA+ADT (N= 179 os. dla cyklu 29., N=274 os. dla cyklu 25., N=373 os. dla cyklu 21.) [średnia zmiana (SD*)]	PLC+ADT (N= 44 os. dla cyklu 29., N=62 os. dla cyklu 25., N=99 os. dla cyklu 21.) [średnia zmiana (SD*)]	MD* [95%CI], p-wartość
Kwestionariusz FACT			
FACT-P ogółem	-0,99 (13,11)	-3,29 (13,07)	2,30 [-2,01; 6,61], p=0,2959
FACT-G ogółem	-0,95 (10,03)	-2,85 (10,08)	1,90 [-1,42; 5,22], p=0,2622
Podskala dobrostanu fizycznego	-0,95 (3,08)	-1,45 (3,05)	0,50 [-0,51; 1,51], p=0,3309
Podskala dobrostanu społecznego i rodzinnego	-0,14 (4,01)	-0,84 (4,05)	0,70 [-0,63; 2,03], p=0,3034
Podskala dobrostanu emocjonalnego	0,82 (2,94)	0,17 (2,98)	0,65 [-0,34; 1,64], p=0,1979
Podskala dobrostanu funkcjonalnego	-0,56 (4,15)	-1,35 (4,18)	0,79 [-0,59; 2,17], p=0,2607
Podskala raka gruczołu krokowego	0,08 (4,55)	-0,63 (4,64)	0,71 [-0,81; 2,23], p=0,3613
Podskala związana z bólem	0,04 (2,68)	-0,77 (2,65)	0,81 [-0,07; 1,69], p=0,0699
EQ-5D-3L			
VAS**	1,44 (11,51)	0,26 (11,48)	1,18 [-2,65; 5,01], p=0,5461
HUI***	-0,01 (0,10)	-0,06 (0,12)	0,05 [0,01; 0,09], p=0,0232
* obliczenia wnioskodawcy ** N=175 os. w gr. APA+ADT oraz N=43 os. w gr. PLC+ADT *** N=162 os. w gr. APA+ADT oraz N=34 os. w gr. PLC+ADT			

W AKL wnioskodawcy na stronach 65-70 oraz 198-200 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące jakości życia z badania SPARTAN.

Pozostałe punkty końcowe

W przypadku pozostałych punktów końcowych:

- stosowanie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT powoduje istotne statystycznie zwiększenie mediany **czasu do wystąpienia przerzutów ogółem** (40,5 vs 16,6 miesięcy), HR=0,27 [95%CI: 0,22; 0,34], p<0,001, w tym zarówno przerzutów do węzłów chłonnych, jak i do kości,
- stosowanie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT powoduje istotne statystycznie zwiększenie mediany **przeżycia wolnego od progresji choroby** (40,5 vs 14,7 miesiąca), HR=0,29 [95%CI: 0,24; 0,36], p<0,0001,
- stosowanie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT powoduje istotne statystycznie wydłużenie **czasu do objawowej progresji choroby**, HR=0,45 [95%CI: 0,32; 0,63], p<0,001,
- stosowanie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT powoduje istotne statystycznie wydłużenie **czasu do progresji PSA**, HR=0,064 [95%CI: 0,052; 0,080], p<0,0001,
- odsetek chorych, u których stwierdzono **odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA** był istotnie statystycznie większy w grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT, odpowiednio 89,7% vs 2,2%, RR=40,09 [95%CI: 20,99; 76,58], p<0,0001,
- odsetek chorych, u których zaobserwowano **>90% spadek PSA od wartości wyjściowej** był istotnie statystycznie większy w grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT, RR=66,05 [95%CI: 24,88; 175,33], p<0,0001,
- mediana **wtórne przeżycia wolnego od progresji choroby** dla obu dat odcięcia danych obejmujących krótsze okresy obserwacji była istotnie statystycznie dłuższa w grupie pacjentów przyjmujących APA+ADT, HR=0,49 [95%CI: 0,36; 0,66], p<0,0001 oraz HR=0,50 [95%CI: 0,39; 0,63], p<0,0001. W publikacji obejmującej najdłuższy okres obserwacji (data odcięcia: 01.02.2019 r.) mediana **wtórne przeżycia wolnego od progresji choroby** wyniosła 55,6 i 43,8 miesięcy, odpowiednio w grupie apalutamidu i placebo, a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie, HR=0,55 [95%CI: 0,45; 0,68], p<0,0001. Oszacowane 4-letnie przeżycie bez ocenianego zdarzenia wynosi 64% [95%CI: 59%; 68%] w grupie apalutamidu oraz 45% [95%CI: 38%; 52%] w grupie placebo.

Szczegóły zostały przedstawione na stronach 16-18 Uzpełnienia wymagań minimalnych przekazanego przez wnioskodawcę.

❖ **PORÓWNANIE: APA vs ENZ (PORÓWNANIE POŚREDNIE PRZEZ PLC)**

Przeżycie wolne od przerzutów (ang. *metastasis-free survival*, MFS)

W grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia przerzutów lub zgonu, HR=0,28 [95%CI: 0,23; 0,35]. W przypadku ENZ+ADT w porównaniu do PLC+ADT również odnotowano taką zależność, HR=0,29 [95%CI: 0,24; 0,35]. Mediany przeżycia wolnego od przerzutów dla APA + ADT vs PLC + ADT i dla ENZ + ADT vs PLC + ADT wynosiły odpowiednio 40,5 mies. vs 16,2 mies. i 36,6 mies. vs 14,7 mies.

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od przerzutów pomiędzy APA, a ENZ, HR=0,96 [95%CI: 0,72; 1,27].

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej oraz na stronach 138-149 AKL wnioskodawcy (zostały tam przedstawione m.in. wyniki MFS w podziale na różne subpopulacje pacjentów).

Tabela 13. Przeżycie wolne od przerzutów – porównanie pośrednie

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT (N=806 os.)	PLC+ADT (N=401 os.)	ENZ+ADT (N=933 os.)	PLC+ADT (N=468 os.)
Mediana MFS [95%CI], [miesiące]	40,5	16,2	36,6 [33,1; NO]	14,7 [14,2; 15,0]
HR [95%CI]	0,28 [0,23; 0,35], p<0,001		0,292 [0,241; 0,352], p<0,0001	
APA vs ENZ (porównanie pośrednie) HR [95%CI]	0,96 [0,72; 1,27]; NS			
NO – nie osiągnięto; NS – wynik nieistotny statystycznie				

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS)

W pierwszej analizie przeżycia całkowitego nie stwierdzono istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących APA+ADT w porównaniu do grupy PLC+ADT, HR=0,70 [95%CI: 0,47; 1,04], p=0,07. Wyniki oceny przeżycia całkowitego w grupie ENZ+ADT również nie wykazały istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka zgonu w porównaniu do grupy PLC+ADT, HR=0,80 [95%CI: 0,58; 1,09], p=0,1519. Mediany przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte w momencie odcięcia danych, za wyjątkiem mediany przeżycia całkowitego w grupie PLC + ADT badania SPARTAN, która wynosiła 39 mies.

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy APA, a ENZ, HR=0,88 [95%CI: 0,53; 1,45].

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej oraz na stronach 149-151 AKL wnioskodawcy.

Tabela 14. Przeżycie całkowite – porównanie pośrednie

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT (N=806 os.)	PLC+ADT (N=401 os.)	ENZ+ADT (N=933 os.)	PLC+ADT (N=468 os.)
Mediana OS [95%CI], [miesiące]	NO	39,0	NO	NO
HR [95%CI]	0,70 [0,47; 1,04], p=0,07		0,80 [0,58; 1,09], p=0,1519	
APA vs ENZ (porównanie pośrednie) HR [95%CI]	0,88 [0,53; 1,45], NS			
NO – nie osiągnięto; NS – wynik nieistotny statystycznie				

Jakość życia

Wartości różnicy średniej zmiany od wartości wyjściowej (MD) wyniku całkowitego wg kwestionariusza FACT-P nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupą APA+ADT, a grupą placebo, MD = 2,3 (95% CI: -2,01; 6,61). Podobne liczbowo, nieistotne statystycznie wartości MD zaobserwowano po-między ENZ+ADT, a grupą

placebo, MD=2,04 [95%CI: -0,97; 5,04]. Porównanie pośrednie APA z ENZ nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi preparatami dla tego punktu końcowego, MD=0,26 [95%CI: -4,99; 5,51]. Również analiza w obrębie poszczególnych podskal kwestionariusza FACT-P nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy APA+ADT, a PLC+ADT, natomiast w porównaniu ENZ+ADT, a PLC+ADT stwierdzono istotny wynik w podskali dobrostanu społecznego i rodzinnego, MD=0,94 [95%CI: 0,02; 1,85]. Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy APA, a ENZ w poszczególnych podskalach FACT-P. Opis skali FACT-P zamieszczono w podpunkcie przedstawiającym wyniki oceny jakości życia z badania SPARTAN.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości średnich zmian od wartości wyjściowej wyniku wg FACT-P w badaniach SPARTAN i PROSPER, wartości różnic średnich zmiany od wartości wyjściowej (MD) wykorzystane w porównaniu pośrednim oraz wyniki porównania pośredniego APA vs ENZ. Szczegóły znajdują się również na stronach 155-167 (zostały tam również przedstawione wyniki dotyczące jakości życia w podziale na różne subpopulacje pacjentów).

Tabela 15. Jakość życia – porównanie pośrednie

Punkt końcowy	SPARTAN			PROSPER			PORÓWNIANIE POŚREDNIE APA vs ENZ [95%CI]
	APA+ADT N= 179 os. [średnia zmiana (SD)]	PLC+ADT N= 44 os. [średnia zmiana (SD)]	MD [95%CI], p-wartość	ENZ+ADT N= 933 os. [średnia zmiana (SD)]	PLC+ADT N= 468 os. [średnia zmiana (SD)]	MD [95%CI], p-wartość	
FACT-P ogółem	-0,99 (13,11)	-3,29 (13,07)	2,30 [-2,01; 6,61], p=0,2959	-7,17 (28,29)	-9,2 (31,40)	2,04 [-0,97; 5,04], p=0,184	0,26 [-4,99; 5,51]
Podskala dobrostanu fizycznego	-0,95 (3,08)	-1,45 (3,05)	0,50 [-0,51; 1,51], p=0,3309	-2,26 (7,01)	-2 (7,84)	-0,26 [-1,00; 0,49], p=0,499	0,76 [-0,50; 2,02]
Podskala dobrostanu społecznego i rodzinnego	-0,14 (4,01)	-0,84 (4,05)	0,70 [-0,63; 2,03], p=0,3034	0,3 (8,57)	-0,64 (9,66)	0,94 [0,02; 1,85], p=0,045	-0,24 [-1,85; 1,37]
Podskala dobrostanu emocjonalnego	0,82 (2,94)	0,17 (2,98)	0,65 [-0,34; 1,64], p=0,1979	-0,24 (6,00)	-0,58 (6,73)	0,34 [-0,30; 0,98], p=0,303	0,31 [-0,87; 1,49]
Podskala dobrostanu funkcjonalnego	-0,56 (4,15)	-1,35 (4,18)	0,79 [-0,59; 2,17], p=0,2607	-2,44 (8,42)	-2,57 (9,60)	0,13 [-0,78; 1,05], p=0,774	0,66 [-1,00; 2,32]
Podskala raka gruczołu krokowego	0,08 (4,55)	-0,63 (4,64)	0,71 [-0,81; 2,23], p=0,3613	-2,61 (9,74)	-3,32 (10,98)	0,70 [-0,35; 1,75], p=0,189	0,01 [-1,84; 1,86]
Podskala związana z bólem	0,04 (2,68)	-0,77 (2,65)	0,81 [-0,07; 1,69], p=0,0699	-0,93 (5,38)	-1,06 (6,13)	0,13 [-0,46; 0,71], p=0,668	0,68 [-0,38; 1,74]

Pozostałe punkty końcowe

W przypadku pozostałych punktów końcowych:

- analiza wykazała istotne statystycznie **wydłużenie czasu do rozpoczęcia chemioterapii** zarówno w grupie APA+ADT, jak i ENZ+ADT w porównaniu do odpowiednich ramion placebo, odpowiednio: HR=0,44 [95%CI: 0,29; 0,66] oraz HR=0,38 [95%CI: 0,28; 0,51]. Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy APA, a ENZ dla tego punktu końcowego, HR=1,16 [95%CI: 0,70; 1,93],
- w zakresie **odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA** odnotowano istotnie statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa jej wystąpienia u pacjentów leczonych APA+ADT i ENZ+ADT w porównaniu do PLC, odpowiednio RB=39,97 [95%CI: 20,94; 76,28] i RB=32,47 [95%CI: 18,09; 58,28]. W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy APA, a ENZ dla tego punktu końcowego, RB=1,23 [95%CI: 0,51; 2,94],
- wartości RB dla **≥90% spadku PSA od wartości wyjściowej** wyniosły 66,05 [95%CI: 24,88; 175,33] dla APA+ADT vs PLC+ADT oraz 130,92 [95%CI: 32,80; 522,54] dla ENZ+ADT vs PLC+ADT. Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy APA, a ENZ, RB=0,50 [95%CI: 0,09; 2,74],
- w grupie APA+ADT nie osiągnięto mediany **czasu do progresji na podstawie PSA**, natomiast dla pacjentów przyjmujących PLC+ADT wyniosła 3,7 miesiąca. Ryzyko progresji na podstawie stężenia PSA było istotnie statystycznie mniejsze w grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT, HR=0,064

[95%CI: 0,052; 0,080], tak samo jako w grupie ENZ+ADT w porównaniu do PLC+ADT, HR=0,07 [95%CI: 0,05; 0,08]. W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy APA, a ENZ dla tego punktu końcowego, HR= 0,91 [95%CI: 0,66; 1,26].

Szczegóły znajdują się na stronach 151-155 AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

❖ WYNIKI Z BADANIA JEDNORAMIENNEGO: APA

Wyniki bezpieczeństwa z jednoramiennego badania ARN-059-001 zostały przedstawione na stronach 89-92 AKL wnioskodawcy.

❖ PORÓWNANIE: APA+ADT vs PLC+ADT (badanie SPARTAN)

Jeżeli nie wskazano inaczej to dane przedstawione dla punktów końcowych w porównaniu APA+ADT vs PLC+ADT pochodzą z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji – data odcięcia: 01.02.2019 r.

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

W grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT odnotowano **istotnie statystycznie więcej**:

- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (RR=1,86 [95%CI: 1,26; 2,76], p=0,0018),
- zdarzeń niepożądanych ogółem o 3 i 4 stopniu nasilenia (RR=1,45 [95%CI: 1,25; 1,67], p<0,0001),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,35 [95%CI: 1,11; 1,64], p=0,0030),
- zdarzeń niepożądanych ogółem o jakimkolwiek stopniu nasilenia (RR=1,04 [95%CI: 1,01; 1,07], p=0,0093).

W grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT odnotowano nieistotnie statystycznie więcej: zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej oraz łącznie z danymi dla różnych dat odcięcia zostały przedstawione na stronach 18-20 w Uzupełnieniach wymagań minimalnych przekazanych przez wnioskodawcę.

Tabela 16. Ogólna kategoria zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy		APA+ADT (N=803 os.) n (%)	PLC+ADT (N=398 os.) n (%)	RR [95%CI], p-wartość	RD [95%CI], p-wartość
Zdarzenia niepożądane ogółem	Jakikolwiek stopień nasilenia	781 (97,3)	373 (93,7)	1,04 [1,01; 1,07], p=0,0093	0,04 [0,01; 0,06], p=0,0085
	3-4 stopień nasilenia	426 (53,1)	146 (36,7)	1,45 [1,25; 1,67], p<0,0001	0,16 [0,11; 0,22], p<0,0001
Ciężkie zdarzenia niepożądane		269 (33,5)	99 (24,9)	1,35 [1,11; 1,64], p=0,0030	0,09 [0,03; 0,14], p=0,0016
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		109 (13,6)	29 (7,3)	1,86 [1,26; 2,76], p=0,0018	0,06 [0,03; 0,10], p=0,0004
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu		17 (2,1)	2 (0,5)	4,21 [0,98; 18,14], p=0,0536	0,02 [0,00; 0,03], p=0,0091

Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 15\%$ pacjentów jakiegokolwiek stopnia nasilenia

W grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT odnotowano **istotnie statystycznie więcej** zdarzeń niepożądanych takich jak:

- wysypka (RR=4,30 [95%CI: 2,81; 6,58], p<0,0001) – dane dla najwcześniejszej daty odcięcia danych,
- spadek masy ciała (RR=2,84 [95%CI: 1,91; 4,23], p<0,0001),
- upadki (RR=2,19 [95%CI: 1,57; 3,05], p<0,0001),
- bóle stawów (RR=2,31 [95%CI: 1,62; 3,30], p<0,0001),
- uderzenia gorąca (RR=1,76 [95%CI: 1,23; 2,53], p=0,0021),
- zmęczenie (RR=1,49 [95%CI: 1,21; 1,85], p=0,0002),
- biegunka (RR=1,45 [95%CI: 1,11; 1,88], p=0,0063),

- nadciśnienie tętnicze (RR=1,33 [95%CI: 1,06; 1,65], p=0,0127).

W grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT odnotowano nieistotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych takich jak: nudności i bóle pleców.

Szczegóły, łącznie z danymi dla różnych dat odcięcia zostały przedstawione na stronach 20-24 w Uzupełnieniach wymagań minimalnych przekazanych przez wnioskodawcę.

Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia nasilenia występujące u $\geq 15\%$ pacjentów

W grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT odnotowano **istotnie statystycznie więcej** zdarzeń niepożądanych takich jak:

- wysypka (RR=20,82 [95%CI: 2,88; 150,70], p=0,0026) – dane dla najwcześniejszej daty odcięcia danych,
- upadki (RR=3,47 [95%CI: 1,04; 11,56], p=0,0428).

W grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT odnotowano nieistotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych takich jak: spadek masy ciała, bóle stawów, zmęczenie, biegunka i nadciśnienie tętnicze.

W grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT odnotowano nieistotnie statystycznie mniej zdarzeń niepożądanych takich jak: bóle pleców.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej oraz łącznie z danymi dla różnych dat odcięcia zostały przedstawione na stronach 20-24 w Uzupełnieniach wymagań minimalnych przekazanych przez wnioskodawcę.

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia nasilenia występujące u $\geq 15\%$ pacjentów

Punkt końcowy	APA+ADT (N=803 os.) n (%)	PLC+ADT (N=398 os.) n (%)	RR [95%CI], p-wartość	RD [95%CI], p-wartość
Wysypka**	42 (5,2); bd.	1 (0,3); bd.	20,82 [2,88; 150,70], p=0,0026	0,05 (0,03; 0,07), p < 0,0001
Upadki*	21 (2,6)	3 (0,8)	3,47 [1,04; 11,56], p=0,0428	0,02 (0,00; 0,03), p = 0,0088
Spadek masy ciała	12 (1,5)	1 (0,3)	5,95 [0,78; 45,58], p=0,0862	0,01 (0,00; 0,02), p = 0,0122
Bóle stawów	3 (0,4)	0 (0,0)	3,47 [0,18; 67,09], p=0,4097	0,00 (0,00; 0,01), p = 0,2008
Zmęczenie*	6 (0,7)	1 (0,3)	2,97 [0,36; 24,62], p=0,3122	0,00 [0,00; 0,01], p=0,2083
Biegunka	10 (1,2)	2 (0,5)	2,48 [0,55; 11,26], p=0,2399	0,01 [0,00; 0,02], p = 0,1595
Nadciśnienie tętnicze	129 (16,1)	49 (12,3)	1,30 [0,96; 1,77], p=0,0885	0,04 [0,00; 0,08], p=0,0733
Bóle pleców	10 (1,2)	6 (1,5)	0,83 [0,30; 2,26], p=0,7094	0,00 (-0,02; 0,01), p=0,7178
Uderzenia gorąca	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Nudności	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-

* dla najkrótszego okresu obserwacji (data odcięcia: 19.05.2019 r.) wskazano, że były to zdarzenia niepożądane uznane przez badacza jako związane z prowadzonym leczeniem

** dane z najkrótszego okresu obserwacji (data odcięcia: 19.05.2017 r. – przez badaczy uznane za związane z prowadzonym leczeniem)

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania o jakimkolwiek stopniu nasilenia

W grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT odnotowano **istotnie statystycznie więcej** zdarzeń niepożądanych takich jak:

- niedoczynność tarczycy (RR=4,89 [95%CI: 2,39; 10,03], p<0,0001),
- wysypka (RR=4,46 [95%CI: 2,95; 6,75], p<0,0001),
- złamania (RR=2,28 [95%CI: 1,57; 3,32], p<0,0001),
- upadki (RR=2,19 [95%CI: 1,57; 3,05], p<0,0001).

W grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT odnotowano nieistotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych takich jak:

- napady padaczkowe (RR=2,48 [95%CI: 0,12; 51,56], p=0,5571),
- zaburzenia umysłowe (RR=1,69 [95%CI: 0,90; 3,19], p=0,1023) – dane dla najwcześniejszej daty odcięcia danych,

- zawroty głowy (RR=1,49 [95%CI: 0,96; 2,30], p=0,0748) – dane dla najwcześniejszej daty odcięcia danych.

Szczegóły, łącznie z danymi dla różnych dat odcięcia zostały przedstawione na stronach 24-27 w Uzupełnieniach wymagań minimalnych przekazanych przez wnioskodawcę.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania o 3 i 4 stopniu nasilenia

W grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT odnotowano **istotnie statystycznie więcej** zdarzeń niepożądanych takich jak:

- wysypka (RR=20,82 [95%CI: 2,88; 150,70], p=0,0026),
- złamania (RR=4,34 [95%CI: 1,55; 12,12], p=0,0051),
- upadki (RR=3,47 [95%CI: 1,04; 11,56], p=0,0428),

W grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT odnotowano nieistotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych takich jak:

- zawroty głowy (RR=5,46 [95%CI: 0,30; 98,48], p=0,2501): obejmowały zaburzenia uwagi, pogorszenie pamięci, zaburzenia poznawcze i amnezję – dane dla najwcześniejszej daty odcięcia danych.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej oraz łącznie z danymi dla różnych dat odcięcia zostały przedstawione na stronach 24-27 w Uzupełnieniach wymagań minimalnych przekazanych przez wnioskodawcę.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania o 3 i 4 stopniu nasilenia

Punkt końcowy	APA+ADT (N=803 os.), n (%)	PLC+ADT (N=398 os.), n (%)	RR [95%CI], p	RD [95%CI], p
Wysypka	42 (5,2)	1 (0,3)	20,82 [2,88; 150,70], p=0,0026	0,05 [0,03; 0,07], p<0,0001
Złamania*	35 (4,4)	4 (1,0)	4,34 [1,55; 12,12], p=0,0051	0,03 [0,02; 0,05], p=0,0001
Upadki	21 (2,6)	3 (0,8)	3,47 [1,04; 11,56], p=0,0428	0,02 [0,00; 0,03], p=0,0088
Zawroty głowy	5 (0,6)	0 (0,0)	5,46 [0,30; 98,48], p=0,2501	0,01 [0,00; 0,01], p=0,0674

* dla najkrótszego okresu obserwacji (data odcięcia: 19.05.2019 r.) wskazano, że były to zdarzenia niepożądane uznane przez badacza jako związane z prowadzonym leczeniem

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia

W przypadku najkrótszego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 19.05.2017 r.) odnotowano, że wysypka istotnie statystycznie częściej w grupie APA+ADT niż w grupie PLC+ADT powoduje zakończenie leczenia (RR=19,35 [95%CI: 1,17; 319,73], p=0,0384). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, takich jak posocznica, zmęczenie, zawroty głowy, wodonercze i zatrzymanie moczu, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Szczegóły zostały przedstawione na stronie 27 Uzupełnienia wymagań minimalnych przekazanego przez wnioskodawcę.

Zgony

W najkrótszym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 19.05.2017 r.) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy APA+ADT, a PLC+ADT w zakresie zgonów.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej oraz na stronach 32-33 Uzupełnień wymagań minimalnych przekazanych przez wnioskodawcę.

Tabela 19. Zgony

Punkt końcowy	APA+ADT (N=803 os.) n (%)	PLC+ADT (N=398 os.) n (%)	RR [95%CI], p-wartość	RD [95%CI], p-wartość
Wszystkie zgony w okresie do 28 dni od podania ostatniej dawki leku, w tym:	10 (1,2)	1 (0,3)	4,96 [0,64; 38,58], p=0,1263	0,01 [0,00; 0,02], p = 0,0325
• zgony z powodu zdarzeń niepożądanych	7 (0,9)	1 (0,3)	3,47 [0,43; 28,10], p=0,2438	0,01 [0,00; 0,01], p=0,1330
• zgony z powodu raka gruczołu krokowego	3 (0,4)	0 (0,0)	3,47 [0,18; 67,09], p=0,4097	0,00 [0,00; 0,01], p=0,2008

Punkt końcowy	APA+ADT (N=803 os.) n (%)	PLC+ADT (N=398 os.) n (%)	RR [95%CI], p-wartość	RD [95%CI], p-wartość
Zdarzenia niepożądane związane ze zgonem, w tym:	10 zdarzeń	1 zdarzenie	-	-
• ostry zawał serca	1 (0,1)	0 (0,0)	1,49 [0,06; 36,46], p=0,8073	0,00 [0,00; 0,01], p=0,5938
• zatrzymanie krążeniowo-oddechowe	1 (0,1)	1 (0,3)	0,50 [0,03; 7,90], p=0,6193	0,00 [-0,01; 0,00], p=0,6510
• krwotok mózgowy	1 (0,1)	0 (0,0)	1,49 [0,06; 36,46], p=0,8073	0,00 [0,00; 0,01], p=0,5938
• zawał serca	1 (0,1)	0 (0,0)	1,49 [0,06; 36,46], p=0,8073	0,00 [0,00; 0,01], p=0,5938
• niewydolność wielonarządowa	1 (0,1)	0 (0,0)	1,49 [0,06; 36,46], p=0,8073	0,00 [0,00; 0,01], p=0,5938
• zapalenie płuc	1 (0,1)	0 (0,0)	1,49 [0,06; 36,46], p=0,8073	0,00 [0,00; 0,01], p=0,5938
• rak prostaty	2 (0,2)	0 (0,0)	2,48 [0,12; 51,56], p=0,5571	0,00 [0,00; 0,01], p=0,3462
• posocznica	2 (0,2)	0 (0,0)	2,48 [0,12; 51,56], p=0,5571	0,00 [0,00; 0,01], p=0,3462

Zakończenie leczenia z innych powodów

Na stronach 27-29 Uzupelnienia wymagań minimalnych przekazanego przez wnioskodawcę przedstawiono dane na temat zakończenia leczenia z innych powodów niż zdarzenia niepożądane pochodzące z różnych okresów obserwacji (różne daty odcięcia danych).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki

Na stronach 29-30 Uzupelnienia wymagań minimalnych przekazanego przez wnioskodawcę przedstawiono dane na temat zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki pochodzące z najkrótszego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 19.05.2017 r.).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania dawkowania

Na stronach 30-32 Uzupelnienia wymagań minimalnych przekazanego przez wnioskodawcę przedstawiono dane na temat zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania dawkowania pochodzące z najkrótszego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 19.05.2017 r.).

Zdarzenia niepożądane u pacjentów, którzy przeszli z przyjmowania placebo na przyjmowanie apalutamidu

Na stronach 33-35 Uzupelnienia wymagań minimalnych przekazanego przez wnioskodawcę przedstawiono dane na temat zdarzeń niepożądanych u pacjentów, którzy przeszli z przyjmowania placebo na przyjmowanie apalutamidu.

❖ PORÓWNANIE: APA vs ENZ (PORÓWNANIE POŚREDNIE PRZEZ PLC)

Zdarzenia niepożądane ogółem

Wynik porównania pośredniego wskazał na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego u osób stosujących apalutamid w porównaniu do osób stosujących enzalutamid (RR=0,92 [95%CI: 0,87; 0,98]) oraz nieistotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego 3 i większego stopnia nasilenia u osób stosujących apalutamid w porównaniu do osób stosujących enzalutamid (RR=0,98 [95%CI: 0,77; 1,26]).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej i na stronach 168-169 AKL wnioskodawcy.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane ogółem – porównanie pośrednie

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT (N=803 os.)	PLC+ADT (N=398 os.)	ENZ+ADT (N=930 os.)	PLC+ADT (N=465 os.)
Zdarzenia niepożądane ogółem jakiegokolwiek stopnia nasilenia				
n (%)	775 (96,5)	371 (93,2)	808 (87)	360 (77)

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT (N=803 os.)	PLC+ADT (N=398 os.)	ENZ+ADT (N=930 os.)	PLC+ADT (N=465 os.)
RR [95%CI]	1,04 [1,01; 1,07], p=0,0213		1,12 [1,06; 1,19], p<0,001	
APA vs ENZ (porównanie pośrednie) RR [95%CI]	0,92 [95%CI: 0,87; 0,98], IS			
Zdarzenia niepożądane ogółem 3 i większego stopnia nasilenia				
n (%)	362 (45,1)	136 (34,2)	292 (31)	109 (23)
RR [95%CI]	1,32 [1,13; 1,54], p<0,001		1,34 [95%CI: 1,11; 1,62], p<0,0025	
APA vs ENZ (porównanie pośrednie) RR [95%CI]	0,98 [95%CI: 0,77; 1,26], NS			
IS – wynik istotny statystycznie; NS – wynik nieistotny statystycznie				

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Wynik porównania pośredniego wskazał na nieistotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych u osób stosujących apalutamid, w porównaniu do osób stosujących enzalutamid – RR=0,81 [95%CI: 0,59; 1,10].

Szczegóły zostały przedstawione na stronach 170-171 AKL wnioskodawcy.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

Wynik porównania pośredniego wskazał na nieistotne statystycznie różnice pomiędzy apalutamidem, a enzalutamidem w zakresie zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu – RR=0,93 [95%CI: 0,09; 9,90].

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej i na stronach 173-174 AKL wnioskodawcy.

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu – porównanie pośrednie

	SPARTAN		PROSPER	
	APA+ADT (N=803 os.)	PLC+ADT (N=398 os.)	ENZ+ADT (N=930 os.)	PLC+ADT (N=465 os.)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, n (%)	10 (1,2)	1 (0,3)	32 (3)	3 (1)
RR [95%CI]	4,96 [0,64; 38,58], p=0,1263		5,33 [1,64; 17,33], p=0,0054	
APA vs ENZ (porównanie pośrednie) RR [95%CI]	0,93 [0,09; 9,90], NS			
NS – wynik nieistotny statystycznie				

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia

Wynik porównania pośredniego wskazał na nieistotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia (w przypadku odcięcia danych dnia 19.05.2017 r. – RR=0,97 [95%CI: 0,54; 1,73]) oraz nieistotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia (w przypadku odcięcia danych dnia 17.05.2018 r. – RR=1,21 [95%CI: 0,68; 2,15]) u osób stosujących apalutamid, w porównaniu do osób stosujących enzalutamid.

Szczegóły zostały przedstawione na stronach 171-173 AKL wnioskodawcy.

Poszczególne zdarzenia niepożądane

W wyniku przeprowadzenia porównań pośrednich dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych uzyskano wyniki wskazujące na:

- **istotnie statystycznie większą** częstość występowania w grupie apalutamidu w porównaniu do enzalutamidu zdarzeń niepożądanych takich jak:
 - ✓ ból stawów (RR=1,730 [95%CI: 1,003; 2,990]),
- **istotnie statystycznie mniejszą** częstość występowania w grupie apalutamidu w porównaniu do enzalutamidu zdarzeń niepożądanych takich jak:

- ✓ zmęczenie jakiegokolwiek stopnia nasilenia (RR=0,61 [95%CI: 0,44; 0,84]),
- ✓ nadciśnienie tętnicze jakiegokolwiek stopnia nasilenia (RR=0,54 [95%CI: 0,33; 0,88]),
- nieistotnie statystycznie większą częstość występowania w grupie apalutamidu w porównaniu do enzalutamidu zdarzeń niepożądanych takich jak: biegunka 3 i większego stopnia nasilenia, spadek masy ciała 3 i większego stopnia nasilenia, biegunka jakiegokolwiek stopnia nasilenia, zawroty głowy 3 i większego stopnia nasilenia, upadki 3 i większego stopnia nasilenia,
- nieistotnie statystycznie mniejszą częstość występowania w grupie apalutamidu w porównaniu do enzalutamidu zdarzeń niepożądanych takich jak: nudności jakiegokolwiek stopnia nasilenia, zmęczenie 3 i większego stopnia nasilenia, napady padaczkowe jakiegokolwiek stopnia nasilenia, nadciśnienie tętnicze 3 i większego stopnia nasilenia, spadek masy ciała jakiegokolwiek stopnia nasilenia, zawroty głowy jakiegokolwiek stopnia nasilenia, zaburzenia umysłowe jakiegokolwiek stopnia nasilenia i upadki jakiegokolwiek stopnia nasilenia.

Szczegóły znajdują się na stronach 174-192 AKL wnioskodawcy.

Dodatkowo na stronach 35-42 Uzupelnienia wymagań minimalnych przesłanego przez wnioskodawcę przedstawiono dane z publikacji *Chowdhury 2019, Chowdhury 2019* oraz abstraktu i plakatu *Chowdhury 2018* opisujące wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem (analiza MAIC) apalutamidu z enzalutamidem.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Erleada (ChPL Erleada), zdarzeniami niepożądanymi występującymi bardzo często ($\geq 1/10$) są:

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: wysypka,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci: złamania oraz ból stawów,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: zmęczenie,
- odchylenia w badaniach dodatkowych w postaci: zmniejszenie masy ciała,
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach w postaci: upadki.

Wybrane specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania zawarte w ChPL Erleada:

- napady drgawkowe: nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Erleada u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub innymi czynnikami predysponującymi w tym między innymi pierwotny uraz mózgu, niedawno (w ciągu roku) przebyty udar, pierwotne nowotwory mózgu lub przerzuty do mózgu. W razie wystąpienia drgawek u pacjenta podczas leczenia produktem leczniczym Erleada należy trwale odstawić leczenie. Ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego może zwiększać się u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy,
- upadki i złamania: u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Erleada występowały upadki i złamania. Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Erleada należy ocenić u pacjentów ryzyko złamań i upadków a także kontynuować obserwację i postępować ze złamaniami zgodnie z ustalonymi wytycznymi leczenia i rozważyć zastosowanie środków wzmacniających kości,
- jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi: apalutamid jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych,
- istniejące choroby układu krążenia: z badań klinicznych wyłączono pacjentów z istotną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową w ostatnich 6 miesiącach w tym: ciężką lub niestabilną dusznicą, zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, tętniczymi lub żylnymi zdarzeniami zakrzepowozatorowymi (np. zatorowością płucną, incydemem mózgowo-naczyniowym w tym przemijającym napadem niedokrwiennym) lub istotnymi klinicznie arytmiami komorowymi. Dlatego nie ustalono

bezpieczeństwa stosowania apalutamidu u tych pacjentów. Przepisując produkt leczniczy Erleada, należy obserwować pacjentów z istotną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową pod kątem czynników ryzyka takich jak: hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, lub innych chorób sercowo-metabolicznych,

- leczenie deprivacją androgenową może wydłużać odstęp QT: u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT.

Dnia 10.02.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Erleada (apalutamid) na stronach internetowych URPL, EMA i FDA.

Nie odnaleziono informacji innych niż przedstawione w ChPL Erleada.

4.3. **Komentarz Agencji**

Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy porównujące oceniany lek z jednym z komparatorów (terapia deprivacji androgenów), nie odnaleziono natomiast żadnego badania bezpośrednio porównującego apalutamid (produkt leczniczy Erleada) z komparatorem dodatkowym, czyli enzalutamidem. W tym przypadku przeprowadzono porównanie pośrednie.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była „ocena efektywności kosztów apalutamidu (produkt leczniczy Erleada) stosowanego w połączeniu z terapią deprivacji 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)”.

Technika analityczna

Kosztów-użyteczności.

Porównywane interwencje

Apalutamid + terapia deprivacji androgenowej (ADT) w porównaniu do placebo + terapia deprivacji androgenowej (ADT).

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ). Z uwagi na minimalne różnice między perspektywą wspólną i płatnika publicznego, odstąpiono od dodatkowej prezentacji wyników analizy z perspektywy wspólnej, uznając ją za tożsamą z perspektywą NFZ.

Horizont czasowy

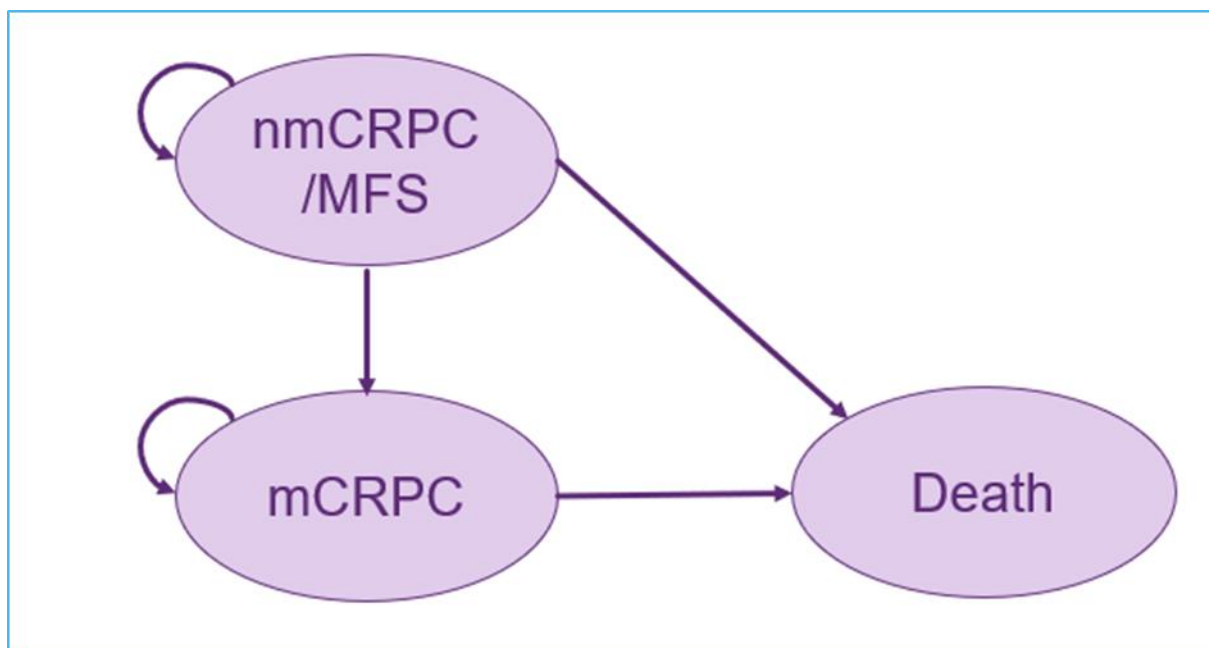
Dożywotni (maksymalnie 30 lat)

Model

Model wykonano w programie Microsoft Excel i dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Przedstawiony przez wnioskodawcę model to podzielony model przeżycia (ang. *partitioned survival model*), w którym wyszczególniono następujące stany związane z możliwym przebiegiem życia:

- **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 ≤ 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 ze w momencie wystąpienia przerzutów; wówczas możliwe jest wprowadzenie dalszego aktywnego leczenia systemowego. Pacjenci w tym stanie mają naliczane koszty związane z leczeniem mCRPC (maksymalnie trzy linie aktywnego leczenia oraz leczenie objawowe / opieka terminalna) oraz użyteczność dla stanu choroby przerzutowej.
- **Zgon (ang. *death*):** Stan pochłaniający, do którego pacjenci przechodzą z chwilą wystąpienia zgonu.

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.

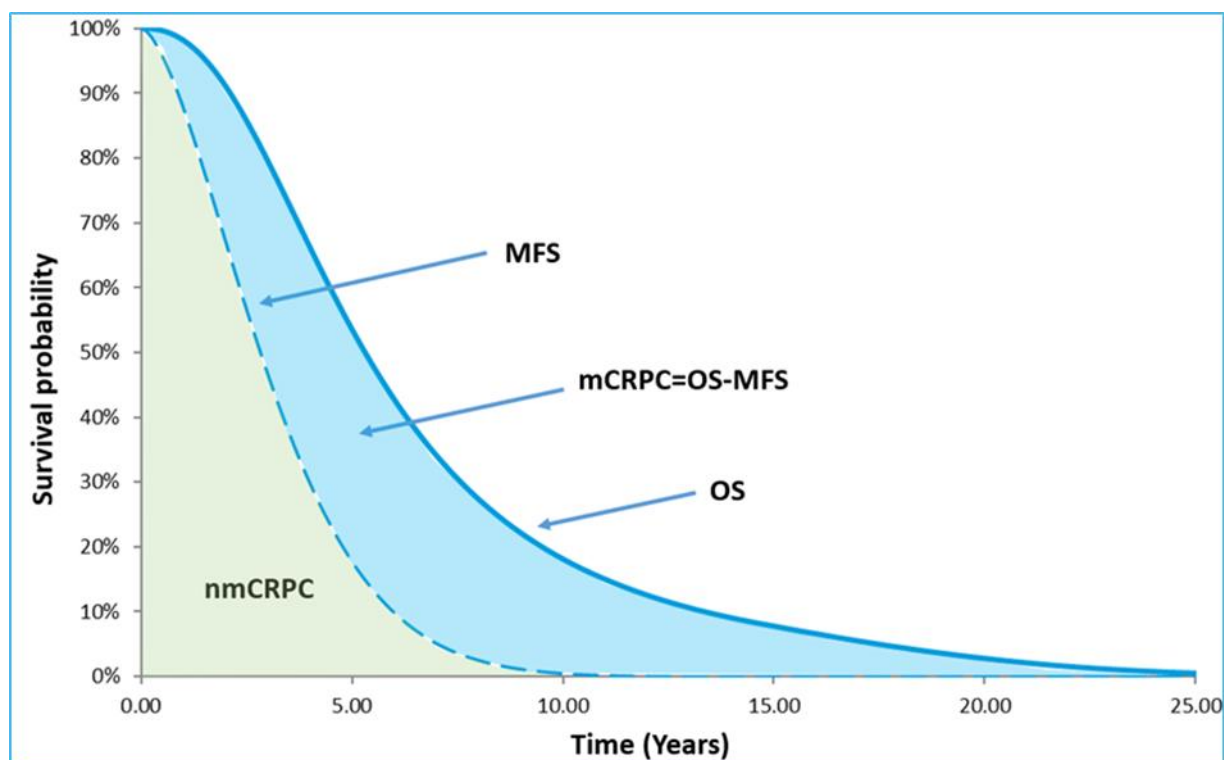


Rysunek 1. Struktura modelu.

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).

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.

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 2. Przepływ pacjentów w modelu podzielonego przeżycia (PSM).

W analizie podstawowej wnioskodawcy, 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.

Długość cyklu w modelu wynosi 7 dni. Korekta do połowy cyklu nie była konieczna.

Koszty i użyteczności naliczono w każdym cyklu modelu, w zależności od rozkładu kohorty w stanach zdrowotnych w danym cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów w zakresie wieku (73,7 lat), masy ciała (87 kg) oraz powierzchni ciała (2,04 m²) przyjęto na podstawie badania SPARTAN.

Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa apalutamidu + ADT względem placebo + ADT jest badanie SPARTAN oraz badanie COU-AA-302.

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).

Dla pozostałych interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dane odnalezione w wyniku przeglądu literatury.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wybranych parametrów dotyczących skuteczności ocenianej technologii oraz źródeł danych na podstawie których zostały określone.

Tabela 22. Zestawienie wejściowych parametrów dotyczących skuteczności ocenianej interwencji.

Lp.	Parametr modelu	Wartość	Źródła danych/uwagi	
1	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	
2	Przeżycie wolne od przerzutów (MFS), ADT	Model log-normalny, parametry: (Intercept: 2,6825; Scale: 0,9703)		
3	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	
4	Częstości zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 (APA + ADT)	Nadciśnienie	14,32%	badanie SPARTAN
		Krwimocz	1,62%	
		Wodonercze	0,87%	
		Retencja moczu	0,87%	
		Omdlenie	2,12%	
5	Częstości zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 (ADT)	Nadciśnienie	11,81%	
		Krwimocz	2,01%	
		Wodonercze	2,76%	
		Retencja moczu	2,26%	
		Omdlenie	1,01%	
Skróty: ABI – abirateron; ADT - Terapia deprywacji androgenów (z ang. Androgen Deprivation Therapy); APA – apalutamid; ENZ – enzalutamid;				

mCRPC - Przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer)

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono medyczne koszty bezpośrednie:

- 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.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie parametrów kosztowych i zużycia zasobów oraz źródeł danych na podstawie, których zostały określone.

Tabela 23. Zestawienie wejściowych parametrów kosztowych modelu.

Lp.	Parametr modelu	Wartość	Źródła danych/uwagi	
1	Cena hurtowa produktu leczniczego Erleada za opakowanie jednostkowe		Dane wnioskodawcy	
2	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	
3	Czas do zakończenia leczenia, APA+ADT	Model wykładniczy, parametry: (Intercept: 5,229; Scale: 1,000)	Krzywa parametryczna dopasowana do danych z badania SPARTAN	
4	Czas do zakończenia leczenia, PLC+ADT	Model wykładniczy, parametry: (Intercept: 4,325; Scale: 1,000)		
5	Intensywność dawki APA (RDI)		badanie SPARTAN	
6	Roczny koszt podania apalutamidu	432,64 PLN	Założenie 4 wizyt / rok; wycena wizyty: zał. 1 do NFZ 30/2019	
7	Roczny koszt ADT stosowanej w skojarzeniu z APA	2 263,01 PLN	Ceny jednostkowe leków: na podstawie komunikatu DGL 29/05/2019; Udziały leków: na podstawie badania SPARTAN; RDI: na podstawie badania SPARTAN	
8	Roczny koszt ADT stosowanej bez skojarzenia z APA		Ceny jednostkowe leków: na podstawie komunikatu DGL 29/05/2019; Udziały leków: na podstawie badania SPARTAN; RDI: na podstawie badania SPARTAN	
9	Koszty epizodu zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4	Nadciśnienie	64,53 PLN	NFZ 64/2018, AE Tafinlar, Mekinist 2015
		Krwimocz	654,02 PLN	Statystyki JGP
		Wodonercze	4 019,26 PLN	Statystyki JGP
		Retencja moczu	463,28 PLN	Statystyki JGP
		Omdlenie	1 281,11 PLN	Statystyki JGP
10	Roczny koszt diagnostyki w programie leczenia apalutamidem	2 758,08 PLN	Zał. 2 do NFZ 30/2019	
11	Roczny koszt wizyt i monitorowania podczas leczenia ADT w stanie nmCRPC	1 011,30 PLN	Na podstawie AE Zytiga 2015, z aktualizacją o CPI za lata 2016-2018	
12	Koszt dalszego aktywnego leczenia mCRPC	APA+ADT	88 191,50 PLN	Struktura dalszego leczenia: na podstawie kryteriów refundacyjnych w Polsce i parametrów epidemiologicznych (badania SPARTAN, COU-AA-302, COU-AA-301) Ceny jednostkowe leków: DGL 29/05/2019 oraz DGL 04/06/2019 Ceny jednostkowe świadczeń: Zał. 1 do NFZ 30/2019, Zał. 1e do NFZ 56/2018, Zał. 2 do NFZ 30/2019, Zał. 1 do NFZ 9/2019 Średni czas leczenia: rejestr International Prostate Cancer Registry (NCT02236637; dane niepublikowane)
		ADT	86 079,05 PLN	
13	Roczny koszt monitorowania w stanie mCRPC	3 151,13 PLN	Na podstawie AE Zytiga 2015, z aktualizacją o CPI za lata 2016-2018	
14	Koszt jednorazowy opieki terminalnej	10 423,26 PLN	Na podstawie AE Zytiga 2015	

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności w modelu wnioskodawcy 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 tabeli poniżej przedstawiono zestawienie przyjętych użyteczności oraz źródeł danych na podstawie, których zostały określone.

Tabela 24. Wartości i źródła danych przyjętych użyteczności stanów zdrowia.

Użyteczności stanów zdrowia	Wartość	Źródło
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

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 modelu pacjentom w stanie mCRPC zmniejszała się w czasie wskutek malejącego udziału pacjentów wolnych od progresji w kohorcie mCRPC.

Utratę użyteczności związaną ze zdarzeniami niepożądanymi (AEs) zaczerpnięto z badania COU-AA-302 i przypisano do każdego z uwzględnionych w analizie zdarzeń występujących w stanie nmCRPC. Założono przy tym, że utrata użyteczności występuje przez okres jednego miesiąca od rozpoczęcia leczenia.

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano niepewne parametry analizy. Szczegóły dotyczące testowanych parametrów przedstawiono w rozdziale 5.2.3 „Wyniki analizy wrażliwości”.

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do oszacowań z perspektywy NFZ, w związku z powyższym odstąpiono od ich przedstawiania w niniejszej analizie.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości współczynnika ICUR uzyskane przez autorów AE wnioskodawcy.

Tabela 25. Zestawienie wyników analizy podstawowej wnioskodawcy

Wyniki	Wartość [PLN]	
	Z RSS	Bez RSS
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)		
Erleada + ADT		
Koszty [PLN]		635 136
LY		6,37
QALY		4,93
Placebo + ADT		
Koszty [PLN]		94 165
LY		4,17
QALY		3,06
Wyniki inkrementalne		
Koszty [PLN]		540 971
LY		2,20
QALY		1,88
ICUR [PLN/QALY]		288 246

Stosowanie terapii lekiem Erleada w skojarzeniu z ADT w porównaniu do ADT wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii. Wnioskowana technologia nie jest użyteczna kosztowo bez uwzględnienia RSS. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano i 288 246 PLN/QALY bez RSS.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowo wyniki dotyczące wymodelowanych efektów zdrowotnych oraz kosztów.

Tabela 26. Zestawienie efektów zdrowotnych, analiza podstawowa wnioskodawcy

Parametr	Erleada + ADT	Placebo + ADT	Wartość inkrementalna
Lata życia skorygowane o jakość - QALY (zdyskontowane)	4,93	3,063	1,88
Lata życia - LY (zdyskontowane)			
W stanie wolnym od przerzutów (MFS)	4,32	1,79	2,53
W stanie po wystąpieniu przerzutów (mCRPC)	2,05	2,38	-0,34
Łącznie	6,37	4,17	2,20

Tabela 27. Zestawienie kosztów, analiza podstawowa wnioskodawcy - perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

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

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na fakt, że do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne SPARTAN, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (apalutamid + ADT) nad komparatorem (placebo + ADT), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W przyjętym horyzoncie czasowym, wartość ceny zbytu netto dla opakowania APA, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania APA + ADT w porównaniu do placebo + ADT jest równy progowi, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [REDACTED]

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto leku Erleada, [REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. Probabilistic Sensitivity Analysis) parametrom modelu przypisano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono 1 000 symulacji dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z przyjętych rozkładów prawdopodobieństwa. Po przeprowadzeniu 1 000 symulacji obliczono prawdopodobieństwo, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) nie był wyższy od ustawowej wysokości progu opłacalności.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Tabela 28. Parametry uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Zmienna	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład	Parametry rozkładu	
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 (MFS), ADT	Model log-normalny, parametry: (Intercept: 2,6825; Scale: 0,9703)	Wielowymiarowy normalny	Macierz kowariancji 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, PLC+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)	[REDACTED]	Beta	[REDACTED]	
Użyteczność: nmCRPC (poza okresem stosowania interwencji)	[REDACTED]	Beta	[REDACTED]	
Użyteczność: mCRPC (PFS)	[REDACTED]	Beta	[REDACTED]	
Użyteczność: mCRPC (progresja)	[REDACTED]	Beta	[REDACTED]	
Intensywność dawki APA (RDI)	[REDACTED]	Beta	[REDACTED]	
Roczny koszt ADT stosowanej bez skojarzenia z APA	[REDACTED]	Gamma	[REDACTED]	
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	$\alpha=100, \beta=104,2$	

Poniżej przedstawiono wyniki w wariancie z RSS.



Wykres 1. Rozrzut wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; APA+ADT oraz ADT - z RSS.



Wykres 2. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu APA + ADT z ADT - z RSS.





Wykres 3. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania APA + ADT vs ADT- z RSS.

Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (147 024 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Erleada w połączeniu z ADT jest efektywne kosztowo względem wyłącznie ADT z prawdopodobieństwem około [redacted] z uwzględnieniem RSS.

Deterministyczna analiza wrażliwości

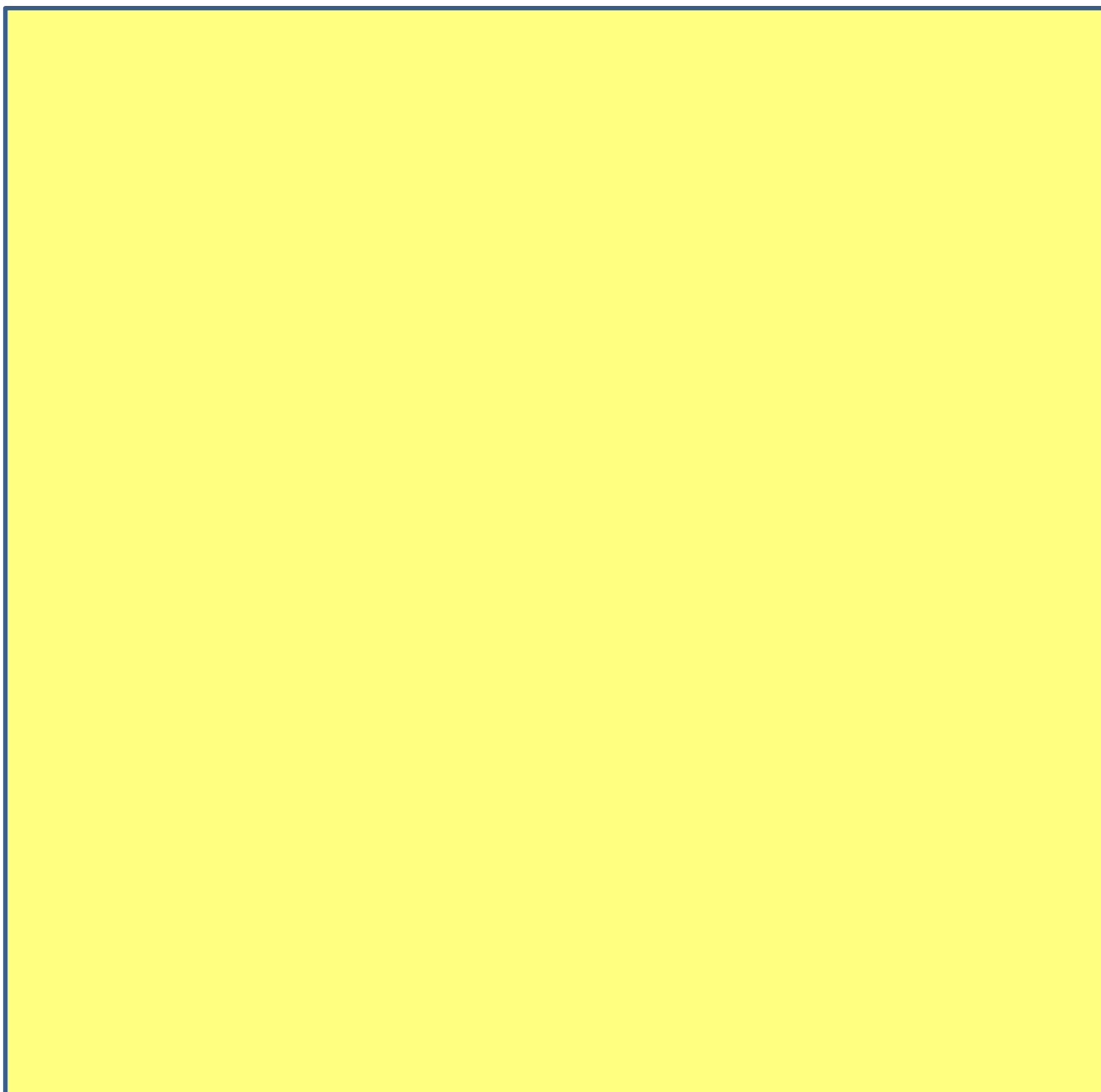
W poniższej tabeli przedstawiono scenariusze uwzględnione w deterministycznej analizie wrażliwości.

Tabela 29. Scenariusze uwzględnione w deterministycznej analizie wrażliwości.

Lp.	Wariant	Wartość w analizie podstawowej	Wartość/założenie w DSA
1	OS – z badania SPARTAN	MFS z badania SPARTAN + OS (w stanie mCRPC) z badania COU-AA-302	Badanie SPARTAN (modele log-logistyczne OS)
2	OS – model log-logistyczny*		
3	OS – model Weibulla (zależne)**	Weibulla	We bulla, modele zależne (z rodzajem leczenia 1L mCRPC jako zmienną niezależną)
4	MFS – model log-logistyczny*	Log-normalny	Log-logistyczny We bulla
5	MFS – model Weibulla*		
6	TTTD – model Gompertza	Wykładniczy	Gompertza We bulla
7	TTTD – model Weibulla		
8	Czas leczenia na poziomie mediany TTTD ze SPARTAN	Log-normalny	Log-logistyczny We bulla (alternatywne modele o akceptowalnej jakości dopasowania danych z badania SPARTAN)
9	Czas leczenia na poziomie MFS (leczenie do przerzutów)		
10	Dawka APA – planowa*	Rzeczywista (z uwzględnieniem RDI = [redacted])	Planowa (RDI = 100%)
11	Udziały rynkowe ADT – z DGL	z badania SPARTAN	z DGL
12	Koszty nielekowe -10%*	Szczegóły - Rozdział 4.11 AE wnioskodawcy	-10% wzgl. kosztów podst.
13	Koszty nielekowe +10%*	Szczegóły - Rozdział 4.11 AE wnioskodawcy	+10% wzgl. kosztów podst.
14	Koszty leczenia mCRPC -10%*	Szczegóły - Rozdział 4.11 AE wnioskodawcy	-10% wzgl. kosztów podst.
15	Koszty leczenia mCRPC +10%*	Szczegóły - Rozdział 4.11 AE wnioskodawcy	+10% wzgl. kosztów podst.
16	Struktura leczenia mCRPC – z badania SPARTAN	W oparciu o polskie warunki refundacyjne	W oparciu o badanie SPARTAN
17	Alternatywny czas trwania leczenia mCRPC	W oparciu o dane z literatury	Przez cały okres przebywania w stanie mCRPC
18	Użyteczność w nmCRPC – min.	[redacted]	[redacted]
19	Użyteczność w nmCRPC – max.	[redacted]	[redacted]
20	Użyteczność w nmCRPC – jednakowa podczas i po leczeniu	[redacted]	[redacted]
21	Użyteczność w mCRPC – min.	[redacted]	[redacted]
22	Użyteczność w mCRPC – max.	[redacted]	[redacted]
23	Zestaw użyteczności – z badania Hechmati 2012	[redacted]	0,77 (nmCRPC)

24	Zestaw użyteczności – z badania SPARTAN	[redacted]	0,59 (mCRPC)
25	Dyskontowanie – 0% (koszty i wyniki)	koszty – 5%; wyniki – 3,5%	koszty – 5%; wyniki – 5% Bez dyskontowania kosztów i wyników
26	Dyskontowanie – 5% (koszty i wyniki)		
27	Horyzont analizy – 10 lat	Dożywni (30 lat)	10 lat 20 lat
28	Horyzont analizy – 20 lat		
*nie odnaleziono w modelu			

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado. Wyniki odnoszą się do wariantu z RSS, z perspektywy płatnika publicznego.



Wykres 4. Wykres tornado – wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, wariant z RSS, perspektywa NFZ, dla porównania APA + ADT vs ADT.

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

Wpływ poszczególnych wariantów AW na wyniki analizy bez uwzględnienia RSS dla leku Erleada był analogiczny do analizy przy uwzględnieniu RSS – największy wzrost ICUR związany był z alternatywnym podejściem do modelowania OS i MFS.

W żadnym wariantcie 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.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (maksymalnie 30 lat)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie/niezgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Deterministyczna i probabilistyczna

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej, długości horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych zostały dobrze uzasadnione.

Nie pominięto danych mogących w istotny sposób wpłynąć na wyniki analiz.

Konstrukcję modelu należy uznać za prawidłową.

Ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają z ograniczeń analizy klinicznej oraz uwzględnionych w niej badań klinicznych.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Największy wpływ na wynik analizy miało założenie bardziej konserwatywnych krzywych przeżycia wolnego od przerzutów (MFS). Wielkość parametru ICUR przekroczyła aktualny próg opłacalności.

Wartości przyjęte przez wnioskodawcę dla kluczowych założeń modelu, tj. dotyczących różnicy efektu klinicznego, użyteczności stanów zdrowia i najważniejszych kosztów należy uznać za prawidłowe.

Najbardziej wrażliwe wartości danych wejściowych w modelu wnioskodawcy zostały dobrze uzasadnione. W niektórych przypadkach, z powodu brak alternatywnych danych, przyjmowano wartości arbitralnie. Analitycy nie zidentyfikowali alternatywnych danych.

Nie pominięto innych istotnych czynników mogących mieć wpływ na wyniki.

Kluczowym ograniczeniem jest brak długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (mediana okresu obserwacji to 20,3 miesiąca), co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych. Analizując wpływ stóp dyskontowych na wyniki zdrowotne, można zauważyć ich duży wpływ, co sugeruje, że znaczna część inkrementalnego efektu zdrowotnego generowana jest w okresie, dla którego brak jest danych klinicznych (bazowanie na estymacji danych), co ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną, konwergencji i zewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Walidacja wewnętrzna

„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 wariantcie AW wpływ zmiany parametru na koszty był logicznie uzasadniony.”

Walidacja konwergencji

W ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego wnioskodawca odnalazł 1 dokument (*Zhou 2018*), gdzie przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, a 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, 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 była głównie brakiem danych dotyczących długoterminowego OS. Ponadto, z treści abstraktu *Zhou 2018* wynika, że aktualnie nie ma badań, w których populacja leczona apalutamidem osiągnęła medianę przeżycia całkowitego i potrzebne są dalsze badania w celu oceny długoterminowej skuteczności i opłacalności terapii apalutamidem w leczeniu nmCRPC.

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 modelu wnioskodawcy nie jest możliwe. Można jednak przypuszczać, że znacząca rozbieżność oszacowanych współczynników ICUR w publikacji Zhou 2018 oraz w niniejszej analizie

Analitycy Agencji odnaleźli 1 dodatkowy dokument (HAS 2019).

Poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionej analizy ekonomicznej.

Tabela 31. Charakterystyka analiz ekonomicznych oceniających APA

Parametr	HAS 2019	Analiza wnioskodawcy																								
Populacja	Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. (badanie SPARTAN)	Dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (badanie SPARTAN)																								
Porównywane technologie medyczne	APA + ADT vs ADT APA + ADT vs ENZ + ADT	APA + ADT vs ADT																								
Charakterystyka populacji uwzględnionej w modelu	Zgodna z badaniem SPARTAN.	Zgodna z badaniem SPARTAN																								
Rodzaj analizy	CUA i CEA	CUA																								
Typ modelu	Model przeżycia podzielonego „ <i>Partitioned-survival model</i> ”.	Model przeżycia podzielonego „ <i>Partitioned-survival model</i> ”.																								
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> ADT Enzalutamid + ADT (hipoteza równoważności z APA) 	<ul style="list-style-type: none"> ADT 																								
Perspektywa	Francuski płatnik publiczny	NFZ																								
Horyzont	Dożywni (maksymalnie 15 lat)	Dożywni (maksymalnie 30 lat)																								
Dyskontowanie	4% dla kosztów i efektów	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów																								
Schemat modelu	Trzy różne stany zdrowia obejmowały: - przeżycie wolne od przerzutów (MFS), etap nmCRPC; - przeżycie po przerzutach, etap mCRPC; - zgon.	Trzy różne stany zdrowia: - etap nmCRPC; - etap mCRPC; - zgon.																								
Użyteczności	Badanie SPARTAN, badanie LATTITUDE	Badanie SPARTAN, badanie COU-AA-301 i badanie COU-AA-302																								
Dane kliniczne	badanie SPARTAN	<ul style="list-style-type: none"> badanie SPARTAN badanie COU-AA-302 																								
Wyniki	<p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Koszty ogółem (€)</th> <th>QALY</th> <th>RDCR (€/QALY)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADT</td> <td>83 248,02</td> <td>3,7385</td> <td>„Référence”</td> </tr> <tr> <td>APA + ADT</td> <td>193 994,37</td> <td>4,3225</td> <td>189 607 vs ADT</td> </tr> <tr> <td>ENZ + ADT*</td> <td>197 770,85</td> <td>4,3233</td> <td>„non informatif”</td> </tr> </tbody> </table> <p>*HAS zauważył, że porównanie APA + ADT vs ENZ + ADT nie jest wiarygodne, gdyż sformułowano hipotezę równoważności danych dotyczących skuteczności obu interwencji (MFS, OS i czasu trwania leczenia). Wobec tego mogą być różnicowane tylko poprzez koszty i profil tolerancji produktów.</p>	Interwencja	Koszty ogółem (€)	QALY	RDCR (€/QALY)	ADT	83 248,02	3,7385	„Référence”	APA + ADT	193 994,37	4,3225	189 607 vs ADT	ENZ + ADT*	197 770,85	4,3233	„non informatif”	<p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Koszty inkrementalne (PLN)</th> <th>QALY</th> <th>ICUR (PLN/QALY)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>APA + ADT vs ADT</td> <td>540 971 bez RSS</td> <td>1,88</td> <td>288 246 bez RSS</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Koszty inkrementalne (PLN)	QALY	ICUR (PLN/QALY)	APA + ADT vs ADT	540 971 bez RSS	1,88	288 246 bez RSS
Interwencja	Koszty ogółem (€)	QALY	RDCR (€/QALY)																							
ADT	83 248,02	3,7385	„Référence”																							
APA + ADT	193 994,37	4,3225	189 607 vs ADT																							
ENZ + ADT*	197 770,85	4,3233	„non informatif”																							
Interwencja	Koszty inkrementalne (PLN)	QALY	ICUR (PLN/QALY)																							
APA + ADT vs ADT	540 971 bez RSS	1,88	288 246 bez RSS																							

W publikacji francuskiej agencji HAS 2019 przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności/kosztów-efektywności z zastosowaniem tego samego co w analizie wnioskodawcy, dostosowanego do warunków francuskich, podzielonego modelu przeżycia (ang. *partitioned survival*). W analizie ekonomicznej przedstawiono wyniki skuteczności apalutamidu w skojarzeniu z ADT względem ADT oraz APA+ADT vs ENZ+ADT w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów.

Zaobserwowane różnice w wynikach między publikacją HAS 2019 a niniejszą analizą mogły wynikać z różnic w horyzoncie czasowym (w HAS 2019 maksymalnie 15 lat), różnic w dyskontowaniu oraz różnic w użytecznościach.

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 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 obejmujące grupę placebo z badań RCT dla kwasu zoledronowego (Smith 2005) i atrasentanu (Smith 2011).

Maksymalny okres obserwacji, dla którego było możliwe porównanie projekcji OS w modelu z danymi obserwowanymi (estymator Kaplana-Meiera), wynosił 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.”

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej jest „ocena efektywności kosztów apalutamidu (produkt leczniczy Erleada) stosowanego w połączeniu z terapią deprivacji 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)”.

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności (CUA). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, która jest praktycznie tożsama perspektywie poszerzonej (NFZ+pacjent), w dożywotnym horyzoncie czasowym

(maksymalnie 30 lat). Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne różniące porównywane technologie: 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

Wnioskodawca zaproponował RSS.

Model został zaimplementowany w programie MS Excel. . Przedstawiony przez wnioskodawcę model to podzielony model przeżycia (ang. *partitioned survival model*), umożliwiającym śledzenie rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu cyklu 7 dniowego. Model nie uwzględnia korekty połowy cyklu.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości w ramach której testowano niepewne parametry analizy.

Wyniki

Z oszacowań wnioskodawcy wynika, że stosowanie apalutamidu w skojarzeniu z ADT w miejsce komparatora (ADT) [REDACTED] **i nie jest kosztowo użyteczna bez uwzględnienia RSS**. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano [REDACTED] i 288 246 PLN/QALY bez RSS.

PSA (probabilistyczna analiza wrażliwości)

Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (147 024 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Erleada w połączeniu z ADT jest efektywne kosztowo względem wyłącznie ADT z prawdopodobieństwem około [REDACTED] z uwzględnieniem RSS.

DSA (deterministyczna analiza wrażliwości)

W każdym wariancie AW dodanie apalutamidu do ADT pozostawało strategią bardziej kosztowną i bardziej skuteczną od komparatora, [REDACTED]

Wpływ poszczególnych wariantów AW na wyniki analizy bez uwzględnienia RSS dla leku Erleada był analogiczny do analizy przy uwzględnieniu RSS – największy wzrost ICUR związany był z alternatywnym podejściem do modelowania OS i MFS.

W żadnym wariancie 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.

Ponadto, zdaniem analityków Agencji w AE wnioskodawcy dla części populacji komparatorem mógłby być również enzalutamid, rekomendowany we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne kliniczne (szczegóły rozdz. 3.4.1; 3.6).

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego przez wnioskodawcę dla APA vs ENZ nie wykazały istotnych różnic statystycznych między skutecznością obu interwencji (szczegóły rozdz. 4.2.1.1). Również dla większości zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych różnic statystycznych (szczegóły rozdz. 4.2.1.2).

Dodatkowo, w analizie ekonomicznej HAS 2019, ENZ został uwzględniony jako komparator dla APA, a francuska agencja zauważyła, że z uwagi na równoważności danych dotyczących skuteczności obu interwencji (MFS, OS i czasu trwania leczenia) mogą one być różnicowane tylko poprzez koszty i profil tolerancji produktów.

Wobec powyższego zdaniem analityków Agencji dla pełnego obrazu zasadnym wydawałoby się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów dla APA vs ENZ dla części populacji objętej wnioskiem i uwzględnienie ENZ w AE wnioskodawcy jako komparatora dodatkowego (tak jak w AKL wnioskodawcy).

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „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 obciążona 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 (wariant 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 ≥ 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.”

W opinii analityka Agencji ww. ograniczenia należy mieć na uwadze interpretując wyniki analizy ekonomicznej. Analityk nie zidentyfikował innych ograniczeń analizy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Erleada (apalutamid) 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 programu lekowego finansowanego ze środków publicznych w Polsce.

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

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 analizie wnioskodawcy wydatki świadczeniobiorców ograniczały się jedynie do niewielkiego współpłacenia pacjentów za leki ADT, refundowane za odpłatnością ryczałtową; ponadto, ADT stosuje się ciągle w ramach każdej technologii opcjonalnej, w związku z czym nie stanowią one znaczących kosztów różniących. Z tego względu w analizie pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

Horyzont czasowy analizy wyniósł [REDAKTOWANE].

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- **Scenariusz istniejący (aktualny)** stanowi przedłużenie (na lata 2020-2024 horyzontu czasowego) stanu aktualnego, w którym obecnie refundowane technologie medyczne utrzymują aktualny status refundacyjny, natomiast produkt leczniczy Erleada w dalszym ciągu nie będzie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym.
- **Scenariusz nowy (przyszły)** przedstawia sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Erleada w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (prognozowane objęcie refundacją: styczeń 2020 r.). Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Erleada we wnioskowanym wskazaniu spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające z częściowego zastąpienia technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w danym wskazaniu (tj. ADT) przez terapię z udziałem produktu Erleada. Struktura rynku w scenariuszu nowym kształtowałaby się następująco: [REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę scenariuszy skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz analizę wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W modelu wpływu na budżet 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 oraz koszty opieki terminalnej.

W oszacowaniu liczebności pacjentów kwalifikujących się do zastosowania produktu Erleada (apalutamid) w ramach wnioskowanego programu lekowego posłużono się danymi NFZ i KRN dotyczącymi zachorowalności na raka gruczołu krokowego oraz publikowanymi badaniami epidemiologicznymi i klinicznymi ([REDACTED]).

Struktura rynku w scenariuszu nowym oszacowano w oparciu o prognozy ekspertów.

Kategorie kosztów uwzględnionych w analizie opisano w rozdziale dotyczącym oceny analizy ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDACTED]				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy.

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

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Erleada w ramach wnioskowanego programu lekowego, w wariantcie z uwzględnieniem RSS, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, [REDACTED]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Erleada, wynosi [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Erleada w ramach wnioskowanego programu lekowego, w wariantcie bez uwzględnienia RSS, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, [REDACTED]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Erleada, wynosi [redacted] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Nie zwracano się o udostępnienie danych do NFZ
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w tym analizy scenariuszy skrajnych

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W opinii analityków Agencji, założenia, dane wejściowe i konstrukcję modelu można uznać za prawidłowe. Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności z art. 14 ustawy o refundacji.

Według wnioskodawcy, [redacted] wnioskodawca uzasadnił.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia zestawienie parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 35. Zestawienie parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości.

Numer wariantu AW	Parametr	Ustawienie w analizie podstawowej	Ustawienie w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie wartości przyjętych w analizie wrażliwości
1	Cena Erleada	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2		[redacted]	[redacted]	
3	Przeżycie wolne od przerzutów (MFS) – model parametryczny	Log-normalny	Log-logistyczny	Alternatywne modele o akceptowalnej jakości dopasowania do danych ze SPARTAN
4			Weibulla	
5	Czas do zakończenia	Wykładniczy	Gompertza	

6	leczenia (TTD) – model parametryczny		Weibulla	
7	Średnia dawka apalutamidu	Rzeczywista	Planowa (RDI = 100%)	Wariant skrajny zakładający brak konieczności modyfikacji dawki i przerw w leczeniu
8	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
9	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
10	Udziały rynkowe apalutamidu			Minimalne udziały z zakresu podanego przez ekspertów
11				Maksymalne udziały z zakresu podanego przez ekspertów
12	Odsetek pacjentów z dużym ryzykiem przerzutów			W oparciu o zakres z literatury
13				W oparciu o zakres z literatury
14	Proporcja nowych zachorowań na CRPC w stosunku do zachorowań na RGK			Alternatywna wartość z badania (średnia z 9 krajów uczestniczących w badaniu)
15	Odsetek pacjentów bez przerzutów w momencie rozpoznania CRPC			
16	MFS (w modelu chorobowości nmCRPC)	Ramię PBO badania Smith 2011	Ramię PBO badania SPARTAN	Alternatywne źródło danych odnalezione w literaturze

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy wrażliwości w wariantcie z RSS dla produktu leczniczego Erleada. Zaprezentowano parametry w największym stopniu wpływające na wynik.

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości; wariant z RSS dla produktu leczniczego Erleada.

Nr	Parametr	Składowa wyniku	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Z RSS							
0	Analiza podstawowa	Wydatki inkrementalne					
		Refundacja: Erleada					
8	Struktura leczenia mCRPC ze SPARTAN	Wydatki inkrementalne					
		Refundacja: Erleada					
14	Alternatywny odsetek nowych zachorowań na CRPC	Wydatki inkrementalne					
		Refundacja: Erleada					
Bez RSS							
0	Analiza podstawowa	Wydatki inkrementalne					
		Refundacja: Erleada					
14	Alternatywny odsetek nowych zachorowań na CRPC	Wydatki inkrementalne					
		Refundacja: Erleada					
16	Oszacowanie chorobowości w oparciu o MFS z badania SPARTAN	Wydatki inkrementalne					
		Refundacja: Erleada					

Analiza wrażliwości dla wariantu zakładającego RSS dla produktu leczniczego Erleada wskazuje na stabilność wniosków z wariantu podstawowego: w każdym roku refundacji należy oczekiwać wzrostu nakładów

płatnika, a zmiana inkrementalnych wydatków płatnika oraz wydatków na refundację apalutamidu względem wariantu podstawowego nie przekracza [redacted] w żadnym roku w żadnym scenariuszu AW.



Analiza wrażliwości dla wariantu niezakładającego RSS dla produktu leczniczego Erleada wskazuje na stabilność wniosków z wariantu podstawowego: w każdym roku refundacji należy oczekiwać wzrostu nakładów płatnika, a zmiana inkrementalnych wydatków płatnika oraz wydatków na refundację apalutamidu względem wariantu podstawowego nie przekracza [redacted] w żadnym roku w żadnym scenariuszu AW.



Wyniki BIA w wariantach: minimalnym i maksymalnym, z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego Erleada, przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny i maksymalny, z RSS dla produktu leczniczego Erleada.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego [redacted]



Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Erleada w scenariuszu nowym, wynosi [redacted]



Wyniki BIA w wariantach: minimalnym i maksymalnym, z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS dla produktu leczniczego Erleada, przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny i maksymalny, bez RSS dla produktu leczniczego Erleada.

Prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Erleada w scenariuszu nowym, wynosi

Szczegółowa struktura wydatków w wariantach skrajnych jest dostępna w wersji elektronicznej modelu wpływu na budżet produktu Erleada.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Ponadto nie zidentyfikowano istotnych zmian w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Objęcie refundacją wnioskowanego leku nie wpłynie na kosztów leczenia po stronie pacjentów. Lek wnioskowany będzie wydawany nieodpłatnie w ramach programu lekowego. Natomiast pacjenci nadal będą współpłacić za leki ADT (ryczałt), jednak współpłacenie to będzie niewielkie.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zestawienie prognozowanych dodatkowych wydatków płatnika wynikających z podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Erleada, oraz szacowanej wielkości uwolnionych środków budżetowych wynikających z wprowadzenia proponowanego mechanizmu racjonalizacyjnego, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Bilans wydatków płatnika.

Horyzont czasowy	Przyrost wydatków [zł]	Uwolnione środki [zł]	Bilans wydatków [zł]
Rok 1 (2020 r.)			
Rok 2 (2021 r.)			
Rok 3 (2022 r.)			
Rok 4 (2023 r.)			
Rok 5 (2024 r.)			

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Erleada,

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zaproponowanego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania apalutamidu we wskazaniu „oporny na kastrację rak gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/Szkocja> – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.02.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: apalutamid, erleada. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na kliniczną korzyść z zastosowania leczenia kombinacją ADT i apalutamid w zakresie klinicznie istotnej poprawy czasu wolnego od rozwoju przerzutów, czasu do objawowej progresji czy zadowalającego profilu bezpieczeństwa. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na niejasne korzyści związane z przeżyciem oraz wysoką wartość współczynnika ICER. W rekomendacji francuskiej zaproponowano refundację na poziomie 100%. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla apalutamidu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2019	Leczenie dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów odległych	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> Wykazano przewagę Erleady pod względem absolutnego przyrostu 24,3 miesiąca w zakresie czasu przeżycia wolnym od przerzutów w porównaniu z placebo (w obu ramionach w połączeniu z supresją androgenów - ADT). Przewagę Erleady w porównaniu z placebo wykazano również pod względem przeżycia bez progresji oraz czasu do progresji objawowej. Nie wykazano jednak przewagi w zakresie przeżycia całkowitego.
PBAC 2019	Leczenie pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów odległych	Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u> PBAC uznał, że apalutamid przynosi niektórym pacjentom istotną korzyść pod względem opóźnienia powstania przerzutów, jednak wielkość korzyści związana z przeżyciem jest niejasna. PBAC uznał, że współczynnik ICER był wysoki i niepewny i że należałoby obniżyć cenę leku w celu obniżenia współczynnika ICER do akceptowalnego poziomu.
PBAC 2018		Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u> PBAC uznał, że apalutamid przynosi niektórym pacjentom istotną korzyść pod względem opóźnienia powstania przerzutów, jednak wielkość korzyści związana z przeżyciem jest niejasna. PBAC uznał, że współczynnik ICER był niedoszacowany ze względu na przewidywany zysk w zakresie OS, który był nieprawdopodobnie wysoki w prezentowanej analizie ekonomicznej
CADTH 2018	W skojarzeniu z ADT w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez obecności przerzutów odległych wykrywanych metodą CT, MRI lub scyntyografią kości	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> Rekomenduje się refundację produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w terapii skojarzonej z ADT we wskazaniu do leczenia pacjentów z CRPC bez przerzutów (nmCRPC), u których stwierdzono wysokie ryzyko przerzutów, pod warunkiem modyfikacji efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.12.2019 r., znak PLR.4600.1179.2019.18.MN (data wpływu do AOTMiT 09.12.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Erleada, apalutamidum, tabletki powlekane, 60 mg, 120 tabl. w blistrze, EAN: 05413868117059, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.01.2020 r., znak OT.4331.69.2019.TG.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem JC/MEA/15/02/2020 z dnia 05.02.2020 r. (data wpływu do AOTMiT: 05.02.2020 r.). W dniu 07.02.2020 r. Agencja wystąpiła do wnioskodawcy z kolejnym pismem w sprawie niespełnienia wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań (pismo znak OT.4331.69.2019.TG.10 z dnia 07.02.2020 r.). Uzupełnienia zostały przekazane pismem znak JC/MEA/21/02/2020 z dnia 14.02.2020 (data wpływu do AOTMiT: 14.02.2020 r.).

Problem zdrowotny

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak gruczołu krokowego przypisany jest do kodu C61 Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego.

Rak gruczołu krokowego (rak stercza) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*) to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi <50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie:

- wyników badań laboratoryjnych – trzy następujące po sobie wzrosty stężenia PSA (ang. *prostate-specific antigen* – antygen gruczołu krokowego) z 1-tyg. przerwą, przy czym dwa wzrosty stężenia PSA o $>50\%$ ponad nadir (wartość wyjściową), gdzie PSA >2 ng/ml
lub
- badań radiologicznych – pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe).

Alternatywne technologie medyczne

W wytycznych europejskich EAU z 2019 roku wśród pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (z wysokim ryzykiem rozwinięcia się przerzutów) rekomenduje się zastosowanie apalutamidu lub enzalutamidu. W wytycznych amerykańskich AUA z 2018 roku zamieszczono taką samą rekomendację, wskazując dodatkowo, że u pacjentów tych powinna być kontynuowana terapia deprywacji androgenów. Wytyczne kanadyjskie CUA/CUOG z 2019 roku oprócz powyższych rekomendacji wskazują również warunek oczekiwanej długości życia wynoszącej 5 lat, natomiast wytyczne amerykańskie NCCN z 2019 roku oprócz apalutamidu i enzalutamidu wskazują na możliwość zastosowania darolutamidu (nie wskazując substancji preferowanej) lub innej hormonoterapii drugiej linii.

W aktualnie refundowanym programie lekowym B.56. „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” finansowany jest m.in. enzalutamid (produkt leczniczy Xtandi) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Kryteria kwalifikacji są następujące (muszą być spełnione łącznie):

- 1) wiek: 18 lat i powyżej,
- 2) rozpoznanie histologiczne raka gruczołu krokowego,
- 3) stadium oporności na kastrację (stężenie testosteronu w surowicy wynoszące poniżej 50 ng/dl, tj. wynoszące mniej niż 1,7 nmol/l),
- 4) stan sprawności 0-1 według ECOG,
- 5) z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, określoną na podstawie:

- a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub
- b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych.

Biorąc pod uwagę kryteria kwalifikacji do leczenia apalutamidem we wnioskowanej treści programu lekowego, wydaje się, że dla części pacjentów komparatorem może być enzalutamid.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz aktualny stan refundacyjny leków w Polsce wybór komparatora oraz komparatora dodatkowego uznaje się za zasadny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- badanie SPARTAN – randomizowane badanie kliniczne III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apalutamidu z placebo (w obu przypadkach pacjenci otrzymywali dodatkowo terapię deprywacji androgenów) u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów odległych, o wysokim ryzyku ich rozwoju (opisane w publikacjach: *Small 2019, Smith 2018, Saad 2018* oraz abstraktach konferencyjnych: *Feng 2019, Small 2019a, Graff 2019, Hadaschik 2019, Saad 2019, Small 2018, Smith 2018a*),
- badanie PROSPER – (opisane w publikacjach: *Hussain 2018, Tombal 2019* oraz abstraktach konferencyjnych: *Saad 2018b, Shore 2018, Sternberg 2018, Stockler 2018, Attard 2018, Tombal 2018*),
- badanie ARN-509-001 – eksperymentalne jednoramienne badanie II fazy opisujące 3 różne kohorty (m.in. kohortę pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów) (opisane w publikacji *Smith 2016*).

PORÓWNANIE: APA+ADT vs PLC+ADT (badanie SPARTAN)

Przeżycie wolne od przerzutów

Dla populacji ogólnej badania mediana przeżycia bez przerzutów wyniosła odpowiednio 40,5 i 16,2 miesiąca dla APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT, a HR=0,28 [95%CI: 0,23; 0,35], p<0,001 (wynik analizy ze stratyfikacją z uwagi na wyjściową medianę PSADT: >6 miesięcy vs ≤6 miesięcy – analiza bez stratyfikacji potwierdziła ten wynik).

Przeżycie całkowite

W momencie przeprowadzenia pierwszej analizy przeżycia całkowitego mediana nie została osiągnięta w grupie apalutamidu, a w grupie placebo wyniosła 39 miesięcy. Przeżycie całkowite było dłuższe w grupie apalutamidu w porównaniu do placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej, HR=0,70 [95%CI: 0,47; 1,04], p=0,07. W przypadku tej analizy na otrzymane wyniki nie miał wpływu dopuszczony od lipca 2017 roku *cross-over*, gdyż analizę przeprowadzono z datą odcięcia dla danych 19.05.2017 r.

W momencie przeprowadzenia drugiej analizy przeżycia całkowitego, na której wyniki miał już wpływ dopuszczony od lipca 2017 r. *cross-over*, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup, a przeżycie całkowite było istotnie statystycznie dłuższe w grupie apalutamidu w porównaniu do placebo, HR=0,75 [0,59; 0,96], p=0,0197.

Ocena jakości życia

Autorzy publikacji wskazali, że począwszy od 11. cyklu obserwowano numerycznie większe pogorszenie w ocenie jakości życia (w ramach analizy średnich zmian punktacji FACT-P, FACT-G, poszczególnych podskal FACT-P oraz EQ-5D-3L) wśród pacjentów z grupy placebo w porównaniu do chorych otrzymujących apalutamid. Różnice obserwowane między grupami w 29. cyklu leczenia nie były jednak istotne statystycznie w większości ocenianych parametrów określających jakość życia pacjentów – jedynie w ocenie EQ-5D-3L HUI, w ramach obliczeń wykonanych przez wnioskodawcę, stwierdzono istotnie większe pogorszenie tego parametru w grupie placebo, MD=0,05 [95% CI: 0,01; 0,09], p = 0,0232.

Autorzy publikacji podkreślili, że punktacja ogólna i poszczególnych podskal kwestionariusza FACT-P, jak i EQ-5D-3L utrzymała się na podobnym poziomie na początku badania, jak i w 29. cyklu – zarówno w grupie APA+ADT, jak i PLC+ADT (obserwowana różnica względem obliczeń wnioskodawcy może wynikać z faktu, że dane na temat EQ-5D-3L HUI odczytano z wykresu, co wiąże się z mniejszą dokładnością). Ogółem autorzy publikacji wskazali, że wyniki oceny kwestionariusza FACT-P oraz jego podskali, a także kwestionariusza EQ-5D-3L wskazywały na utrzymywanie się jakości życia pacjentów leczonych apalutamidem od początku badania aż do 29. cyklu. Podkreślono, że średnie wyniki punktów końcowych raportowanych przez pacjentów nie różniły się między APA+ADT vs PLC+ADT. Obserwowane średnie zmiany względem wartości wyjściowych

(wyznaczone metodą najmniejszych kwadratów) wskazują, że pogorszenie jakości życia było bardziej widoczne w grupie kontrolnej próby.

PORÓWNANIE: APA vs ENZ (PORÓWNANIE POŚREDNIE PRZEZ PLC)

Przeżycie wolne od przerzutów

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od przerzutów pomiędzy APA, a ENZ, HR=0,96 [95%CI: 0,72; 1,27].

Przeżycie całkowite

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy APA, a ENZ, HR=0,88 [95%CI: 0,53; 1,45].

Jakość życia

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie wyniku całkowitego wg kwestionariusza FACT-P, MD=0,26 [95%CI: -4,99; 5,51]. Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy APA, a ENZ w poszczególnych podskalach FACT-P.

Analiza bezpieczeństwa

PORÓWNANIE: APA+ADT vs PLC+ADT (badanie SPARTAN)

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

W grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT odnotowano **istotnie statystycznie więcej**:

- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (RR=1,86 [95%CI: 1,26; 2,76], p=0,0018),
- zdarzeń niepożądanych ogółem o 3 i 4 stopniu nasilenia (RR=1,45 [95%CI: 1,25; 1,67], p<0,0001),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,35 [95%CI: 1,11; 1,64], p=0,0030),
- zdarzeń niepożądanych ogółem o jakimkolwiek stopniu nasilenia (RR=1,04 [95%CI: 1,01; 1,07], p=0,0093).

W grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT odnotowano nieistotnie statystycznie więcej: zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia nasilenia występujące u ≥15% pacjentów

W grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT odnotowano **istotnie statystycznie więcej** zdarzeń niepożądanych takich jak:

- wysypka (RR=20,82 [95%CI: 2,88; 150,70], p=0,0026) – dane dla najwcześniejszej daty odcięcia danych,
- upadki (RR=3,47 [95%CI: 1,04; 11,56], p=0,0428).

W grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT odnotowano nieistotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych takich jak: spadek masy ciała, bóle stawów, zmęczenie, biegunka i nadciśnienie tętnicze.

W grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT odnotowano nieistotnie statystycznie mniej zdarzeń niepożądanych takich jak: bóle pleców.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania o 3 i 4 stopniu nasilenia

W grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT odnotowano **istotnie statystycznie więcej** zdarzeń niepożądanych takich jak:

- wysypka (RR=20,82 [95%CI: 2,88; 150,70], p=0,0026),
- złamania (RR=4,34 [95%CI: 1,55; 12,12], p=0,0051),
- upadki (RR=3,47 [95%CI: 1,04; 11,56], p=0,0428),

W grupie APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT odnotowano nieistotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych takich jak:

- zawroty głowy (RR=5,46 [95%CI: 0,30; 98,48], p=0,2501): obejmowały zaburzenia uwagi, pogorszenie pamięci, zaburzenia poznawcze i amnezję – dane dla najwcześniejszej daty odcięcia danych.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia

W przypadku najkrótszego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 19.05.2017 r.) odnotowano, że wysypka istotnie statystycznie częściej w grupie APA+ADT niż w grupie PLC+ADT powoduje zakończenie leczenia (RR=19,35 [95%CI: 1,17; 319,73], p=0,0384). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, takich jak posocznica, zmęczenie, zawroty głowy, wodonercze i zatrzymanie moczu, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Zgony

W najkrótszym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 19.05.2017 r.) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy APA+ADT, a PLC+ADT w zakresie zgonów.

PORÓWNANIE: APA vs ENZ (PORÓWNANIE POŚREDNIE PRZEZ PLC)

Zdarzenia niepożądane ogółem

Wynik porównania pośredniego wskazał na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego u osób stosujących apalutamid w porównaniu do osób stosujących enzalutamid (RR=0,92 [95%CI: 0,87; 0,98]) oraz nieistotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego 3 i większego stopnia nasilenia u osób stosujących apalutamid w porównaniu do osób stosujących enzalutamid (RR=0,98 [95%CI: 0,77; 1,26]).

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Wynik porównania pośredniego wskazał na nieistotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych u osób stosujących apalutamid, w porównaniu do osób stosujących enzalutamid – RR=0,81 [95%CI: 0,59; 1,10].

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

Wynik porównania pośredniego wskazał na nieistotne statystycznie różnice pomiędzy apalutamidem, a enzalutamidem w zakresie zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu – RR=0,93 [95%CI: 0,09; 9,90].

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności (CUA). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, która jest praktycznie tożsama perspektywie poszerzonej (NFZ+pacjent), w dożywotnym horyzoncie czasowym (maksymalnie 30 lat). Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie: 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

Wnioskodawca zaproponował RSS.

Model został zaimplementowany w programie MS Excel. Przedstawiony przez wnioskodawcę model to podzielony model przeżycia (ang. partitioned survival model), umożliwiającym śledzenie rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu cyklu 7 dniowego. Model nie uwzględnia korekty połowy cyklu.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano niepewne parametry analizy.

Z uwagi na fakt, że do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne SPARTAN, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (apalutamid + ADT) nad komparatorem (placebo + ADT), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W przyjętym horyzoncie czasowym, wartość ceny zbytu netto dla opakowania APA, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania APA + ADT w porównaniu do placebo + ADT jest równy progowi, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [redacted]

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto leku Erleada, [redacted]

Wyniki

Z oszacowań wnioskodawcy wynika, że stosowanie apalutamidu w skojarzeniu z ADT w miejsce komparatora (ADT) [redacted] **i nie jest kosztowo użyteczna bez uwzględnienia RSS**. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano [redacted] i 288 246 PLN/QALY bez RSS.

PSA (probabilistyczna analiza wrażliwości)

Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (147 024 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Erleada w połączeniu z ADT jest efektywne kosztowo względem wyłącznie ADT z prawdopodobieństwem około [redacted] z uwzględnieniem RSS.

DSA (deterministyczna analiza wrażliwości)

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

Wpływ poszczególnych wariantów AW na wyniki analizy bez uwzględnienia RSS dla leku Erleada był analogiczny do analizy przy uwzględnieniu RSS – największy wzrost ICUR związany był z alternatywnym podejściem do modelowania OS i MFS.

W żadnym wariantcie 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.

Ponadto, zdaniem analityków Agencji w AE wnioskodawcy dla części populacji komparatorem mógłby być również enzalutamid, rekomendowany we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne klinicznie (szczegóły rozdz. 3.4.1; 3.6).

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego przez wnioskodawcę dla APA vs ENZ nie wykazały istotnych różnic statystycznych między skutecznością obu interwencji (szczegóły rozdz. 4.2.1.1). Również dla większości zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych różnic statystycznych (szczegóły rozdz. 4.2.1.2).

Dodatkowo, w analizie ekonomicznej HAS 2019, ENZ został uwzględniony jako komparator dla APA, a francuska agencja zauważyła, że z uwagi na równoważności danych dotyczących skuteczności obu interwencji (MFS, OS i czasu trwania leczenia) mogą one być różnicowane tylko poprzez koszty i profil tolerancji produktów.

Wobec powyższego zdaniem analityków Agencji dla pełnego obrazu zasadnym wydawałoby się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów dla APA vs ENZ dla części populacji objętej wnioskiem i uwzględnienie ENZ w AE wnioskodawcy jako komparatora dodatkowego (tak jak w AKL wnioskodawcy).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Erleada w ramach wnioskowanego programu lekowego, w wariantcie z uwzględnieniem RSS, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego,

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Erleada, wynosi w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Erleada w ramach wnioskowanego programu lekowego, w wariantcie bez uwzględnienia RSS, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego,

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Erleada, wynosi w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2019, CADTH 2018) oraz 2 rekomendacje negatywne (PBAC 2018 i 2019).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Wykaz niezgodności zgodnie z pismem zna OT.4331.69.2019.TG.2 z dnia 10.01.2020 r.		
AKL nie zawiera opisu wszystkich technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, tj analiza nie zawiera opisu ADT chirurgicznej (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).	TAK	Bez uwag.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera błąd liczbowy w opisie procesu selekcji badań diagramu PRISMA, tj. na Wykresie 1. podano liczbę Publikacji analizowanych w postaci tytułów i streszczeń: 1362, liczbę Publikacji wykluczonych na podstawie analizy tytułów i streszczeń: 1 333 a liczbę Publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów: 9, przy czym prawidłowa wartość tej ostatniej powinna wynosić 29. Błąd ten uniemożliwia weryfikację poprawności przeprowadzonej selekcji badań (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia)	TAK	Bez uwag.
W APD i AE uwzględniono 3 publikacje, których dane bibliograficzne uniemożliwiają jednoznaczną identyfikację, tj. <i>Liede A, Gunther O, Bennett B. Prevalence of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in Europe. European Society for Medical Oncology 2012, badanie COU-AA-301 oraz badanie COU-AA-302</i> (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia)	TAK	Bez uwag.
Wykaz niezgodności zgodnie z pismem zna OT.4331.69.2019.TG.10 z dnia 07.02.2020 r.		
Model do analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. Przy uruchamianiu modelu pojawia się komunikat „Ten skoroszyt zawiera łącza do innych źródeł danych, które mogą być niebezpieczne. Jeśli im ufasz, zaktualizuj je, aby pobrać najnowsze dane. W przeciwnym razie możesz też pracować z bieżącymi danymi”, jednak mimo pracy z „bieżącymi danymi” pojawiają się błędy w całym modelu m. in.: w zakładce „Tornado” w kolumnach od „J” do „L”; przy próbie wygenerowania wykresu Tornado (zakładka „Results”) dla dodatkowego komparatora (tj. EZA + ADT) generuje się nieprawidłowy wykres; w zakładce „CEAC” pojawiają się błędy „nieprawidłowego odwołania komórki” (np. w kolumnie R, S) (§6 ust. 1 pkt 10 oraz § 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia)	TAK	Bez uwag.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Agencja nie zidentyfikowała niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Attard 2018 Attard G. et al., Health-related quality of life (HRQoL) deterioration and pain progression in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC): Results from the PROSPER study, DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5010 *Journal of Clinical Oncology* - published online before print June 1, 2018
- Chowdhury 2018 Chowdhury S. et al., Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Apalutamide and Enzalutamide in the Treatment of Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Presented at ISPOR Europe 2018; November 10-14, 2018; Barcelona, Spain
Chowdhury S. et al., PCN37 Matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of apalutamide and enzalutamide in the treatment of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer, *Value in Health* 21 (2018) S 20-21
- Chowdhury 2019 Chowdhury S. et al., Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Apalutamide and Enzalutamide with ADT in the Treatment of Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01156-5>
- Chowdhury 2019a Chowdhury S. et al., Matching-Adjusted Indirect Comparison of Health-Related Quality of Life and Adverse Events of Apalutamide Versus Enzalutamide in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, *Adv Ther* (2020) 37:512–526
- Crawford 2018 Crawford E. D. et al., Androgen Receptor Targeted Treatments of Prostate Cancer: 35 Years of Progress with Antiandrogens, *The Journal Of Urology*, Vol. 200, 956-966, November 2018, <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.04.083>
- Feng 2019 Fen F.Y. et al., Identifying Molecular Determinants of Response to Apalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the SPARTAN Study, Poster presented at the 2019 Genitourinary Cancers Symposium, February 14-16, 2019, San Francisco, CA
- Graff 2019 Graff Y.N. et al., Metastasis-free survival (mfs) in nonmetastatic Castration-resistant prostate cancer (nmcrpc) Patients (pts) with prostate-specific antigen (psa) Decline to < 0.2 ng/ml following apalutamide (apa) Treatment: post hoc results from the phase 3 Spartan study, *The Journal Of Urology*, Vol. 201, No. 4S, Supplement, Saturday, May 4, 2019, e503
- Hadaschik 2019 Hadesch k B.A. et al., efficacy and safety of apalutamide (apa) in Nonmetastatic castration-resistant prostate Cancer (nmcrpc) patients (pts) with or without prior Radical prostatectomy (rp) and/or external Radiotherapy (xrt): post hoc analysis of spartan, *The Journal Of Urology*, Vol. 201, No. 4S, Supplement, Saturday, May 4, 2019, e502-503
- Hussain 2018 Hussain M. et al., Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer, *N Engl J Med* 2018;378:2465-74, DOI: 10.1056/NEJMoa1800536
- Loriot 2018 Loriot Y. et al., Management of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic Review, *Cancer Treatment Reviews Cancer Treatment Reviews* (2018), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.09.006>
- Marteau 2014 Marteau F, Gimonet G, Gabriel S, Dinet J, Flinois A, LE Cleac'h JY. Epidemiology of Patients with Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer in Europe and Australia. *Value Health*. 2014 Nov;17(7):A619.
- Miyake 2019 Miyake Y, Matsushita Y, Watanabe H, Tamura K, Motoyama D, Ito T, Sugiyama T, Otsuka A. Comparative assessment of prognostic outcomes between first-generation antiandrogens and novel androgen-receptor-axis-targeted agents in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol*. 2019 Feb 9; <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01412-2>
- Saad 2018 Saad F. et al., 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30456-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30456-X)
- Saad 2018b Saad F. et al., Impact of enzalutamide on pain and health-related quality of life in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: prosper study results, *The Journal Of Urology*, Vol. 199, No. 4S, Supplement, Sunday, May 20, 2018, e703
- Saad 2019 Saad F. et al., PD11-03 response to apalutamide (apa) among patients (pts) with Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmcrpc) from Spartan by decipher genomic classifier (gc) score, *The Journal of Urology*. 201(4):e216, April 2019, DOI: 10.1097/01.JU.0000555359.59547.3e
- Shore 2018 Shore N. et al., The prosper trial: chemotherapy-related endpoints in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide, *The Journal Of Urology*, Vol. 199, No. 4S, Supplement, Friday, May 18, 2018, e231
- Small 2018 Small E.J. et al., prostate-specific antigen (psa) outcomes in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant Prostate cancer (nmcrpc) treated with apalutamide (apa): results from phase 3 spartan study, *The Journal Of Urology*, Vol. 199, No. 4S, Supplement, Friday, May 18, 2018
- Small 2019a Small E. J. et al., Updated Analysis of Progression-Free Survival With First Subsequent Therapy and Safety in the SPARTAN Study of Apalutamide in Patients With High-Risk Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Poster presented at the 2019 Genitourinary Cancers Symposium, February 14-16, 2019, San Francisco, CA
- Small 2019 Small E.J. et al., Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer, *Annals of Oncology* 30: 1813–1820, 2019
- Smith 2016 Smith M.R. et al., Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort, *EUROPEAN UROLOGY* 70 (2 0 1 6) 9 6 3 – 9 7 0
- Smith 2018 Smith M.R. et al., Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer, *N Engl J Med* 378;15

Smith 2018a Smith M.R. et al., Abstract 2605: Androgen receptor (AR) anomalies and efficacy of apalutamide (APA) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) from the phase 3 SPARTAN study, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-2605 Published July 2018

Sternberg 2018 Sternberg C.N., Prostate-specific antigen (PSA) response in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC) treated with enzalutamide (ENZA): Results from PROSPER, Eur Urol Suppl 2018; 17(2):e868

Stockler 2018 Stockler M.R. et al., PROSPER: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo (PBO)-Controlled Study of Enzalutamide (ENZA) in Men with Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC), 53-54

Tombal 2018 Tombal B. et al., Patient-reported outcome measures in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: Baseline data from the PROSPER trial, Eur Urol Suppl 2018; 17(2):e870

Tombal 2019 Tombal B. et al., Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30898-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30898-2)

Wallis 2018 Wallis C.J.D. et al., Advanced Androgen Blockage in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: An Indirect Comparison of Apalutamide and Enzalutamide, Eur Urol Oncol. 2018 Aug;1(3):238-241

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AUA 2018 Cookson M.S. et al., castration-resistant prostate cancer: AUA guideline, American Urological Association (AUA) Guideline

CADTH 2018 Final Recommendation for Apalutamide (Erleada) for Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer pERC Meeting: August 16, 2018; pERC Reconsideration Meeting: October 18, 2018 https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_apalutamide_erleada_crpc_fn_rec.pdf [dostęp: 24.02.2020]

CUA/CUOG 2019 Saad F., 2019 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC), Can Urol Assoc J 2019;13(10):307-14. <http://dx.doi.org/10.5489/auj.6136>

EAU 2019 Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (data dostępu: 03.02.2020 r.)

HAS 2019 Erleada Cancerologie - Nouveau médicament. Avis sur les médicaments - Mis en ligne le 22 juil. 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17640_ERLEADA_PIC_INS_Avis2_CT17640.pdf

NCCN 2019 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Prostate Cancer, Version 4.2019 – August 19, 2019

PBAC 2019 Public Summary Document – July 2019 PBAC Meeting. 7.01 APALUTAMIDE, Tablet 60 mg, Eryland, Janssen-Cilag Pty Ltd <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/apalutamide-psd-july-2019.pdf> (dostęp: 24.02.2020 r.)

PBAC 2018 Public Summary Document – November 2018 PBAC Meeting. 5.01 APALUTAMIDE, Tablet 60 mg, Eryland, Janssen-Cilag Pty Ltd. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/files/apalutamide-psd-november-2018.pdf> (dostęp: 24.02.2020 r.)

PTU 2011 Heidenreich A. et al., Guidelines on Prostate Cancer (Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza, Opracowane i przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne), Warszawa 2011

Pozostałe publikacje

AE Tafinlar i Mekinist 2015 HealthQuest. Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar i Mekinist) w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza ekonomiczna, 2015. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4590-115-2016-zlc> (dostęp: 24.02.2020 r.)

AE Zytiga 2015 HealthQuest. Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2015. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/108/AW/108_AW_4351_36_Zytiga_\[octan_abirateronu\]_ra_k_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]_ra_k_gruczolu_krokowego_AE_2015.10.08.pdf) (dostęp: 24.02.2020 r.)

AWA nr OT.4331.42.2018 Analiza weryfikacyjna Agencji dotycząca wniosku o objęcie refundacją leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61), OT.4331.42.2018

ChPL Erleada de Bono 2011 Charakterystyka Produktu Leczniczego Erleada

de Bono JS. et al. COU-AA-301 Investiga-tors. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011 May 26;364(21):1995-2005.

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 (dostęp: 24.02.2020 r.)

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 (dostęp: 24.02.2020 r.)

HAS 2019 Haute Autorité de santé. Erleada® (apalutamide) Traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique JANSEN-CILAG, Date de validation par la CEESP : 17 septembre 2019.

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 z botentan (ZD4054) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2013 Jun;16(2):187-92.

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.

- NFZ 9/2019 Zarządzenie Nr 09/2019/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. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-92019dgl.6872.html> (dostęp: 24.02.2020 r.)
- NFZ 30/2019 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 programu lekowe. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-302019dgl.6898.html> (dostęp: 24.02.2020 r.)
- 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. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-562018dgl-tekst-ujednolicony.6917.html> (dostęp: 24.02.2020 r.)
- 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. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-642018dsoz.6786.html> (dostęp: 24.02.2020 r.)
- Ryan 2013 Ryan C.J. et al. COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med. 2013 Jan 10;368(2):138-48.
- 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.
- Szczeklik 2017 Krzemieniecki K., Krzakowski M., Wybrane nowotwory, 2. Rak gruczołu krokowego, W: Gajewski P., Interna Szczeklika 2017, Kraków: Medycyna Praktyczna; 2017: 2330-2332
- Zhou 2018 Zhou Z, Hu X. Cost-effectiveness analysis of apalutamide for treatment in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Value Health 2018; 21:S40-S41.
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/erleada-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf (data dostępu: 03.02.2020r.)
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada> (data dostępu: 03.02.2020 r.)
- <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (dostęp: 24.02.2020 r.)

15. Załączniki

Zał. 1. Treść wnioskowanego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDAKTOWANE]	<p>[REDAKTOWANE]</p> <p>2. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1000 mg i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Leku nie wolno przyjmować razem z pokarmem (przyjmowanie leku z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron).</p> <p>Octan abirateronu należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii, w trakcie leczenia abirateronem należy utrzymać supresję androgenową, z zastosowaniem agonistów LHRH.</p> <p>Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego.</p> <p>3. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą niezależnie od posiłku.</p> <p>W przypadku pominięcia przyjęcia leku o zwykłej porze, przepisaną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 lub inne działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 2. Maksymalna przerwa w podawaniu leku nie może być dłuższa niż 8 tygodni. Następnie należy wznowić stosowanie leku w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p> <p>2. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>2.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child-Pugh przed rozpoczęciem leczenia; 3) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej); 4) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa, lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej; 5) oznaczenie stężenia PSA i
1) [REDAKTOWANE]		
2) [REDAKTOWANE]		
3) [REDAKTOWANE]		
4) [REDAKTOWANE]		
5) [REDAKTOWANE]		
6) [REDAKTOWANE]		

<p>7)</p> <p>8)</p> <p>1)</p> <p>2)</p> <p>3)</p> <p>4)</p> <p>5)</p> <p>2. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>2.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia octanem abirateronu w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie; 3) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów w pkt 4); 4) progresja choroby określona na podstawie: <ol style="list-style-type: none"> a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; 5) nieleczenie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości); 6) stan sprawności 0 według klasyfikacji WHO; 7) wiek powyżej 18. roku życia. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii,</p>	<p>U chorych nie poddanych obustronnej orchiektomii należy kontynuować terapię farmakologiczną, której celem jest uzyskanie kastracji.</p> <p>4. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu</p> <p>Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1000 mg i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Leku nie wolno przyjmować razem z pokarmem (przyjmowanie leku z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron).</p> <p>Octan abirateronu należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchiektomii, w trakcie leczenia abirateronem należy utrzymać supresję androgenową, z zastosowaniem agonistów LHRH.</p> <p>Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego.</p> <p>5. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem</p> <p>Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą niezależnie od posiłku.</p> <p>W przypadku pominięcia przyjęcia leku o zwykłej porze, przepisana dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 lub inne działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 2. Maksymalna przerwa w podawaniu leku nie może być dłuższa niż 8 tygodni. Następnie należy wznowić stosowanie leku w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).</p> <p>U chorych nie poddanych obustronnej orchiektomii należy kontynuować terapię farmakologiczną, której celem jest uzyskanie kastracji.</p> <p>6. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Lek jest podawany we wstrzyknięciach dożylnych w dawce 55 kBq/kg mc. 1.2. Dawka leku nie może być modyfikowana. 1.3. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych kolejna dawka leku może być podana z opóźnieniem, jednak nie może ono wynieść więcej niż 4 tygodnie. 1.4. Warunkiem podania kolejnej dawki leku w przypadku, o którym mowa powyżej jest: <ol style="list-style-type: none"> a) w przypadku hematotoksyczności: działanie powinno zmniejszyć się co najmniej do stopnia 2 wg CTC; b) w przypadku toksyczności innych niż 	<p>testosteronu.</p> <p>2.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące; b. obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji; c. ocena aktywności aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc; d. inne badania w zależności od sytuacji klinicznej; e. scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub wcześniej, w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji. <p>3. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>3.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> f. histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; g. ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child-Pugh przed rozpoczęciem leczenia; h. scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej); i. obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa, lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej; j. oznaczenie stężenia PSA i testosteronu. <p>3.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące; 2) obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji; 3) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej; 4) scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub wcześniej, w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji. <p>4. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu</p> <p>4.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child Pugh przed rozpoczęciem leczenia; 3) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej); 4) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej; 5) oznaczenie stężenia PSA i testosteronu. <p>4.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące, w przypadku zwiększenia
---	--	---

<p>kwalifikowani są pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczeni octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia oraz nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.</p> <p>2.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>2.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa B lub C wg Child-Pugh); 3) aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnego zakresu normy; 4) stężenie potasu poniżej dolnej granicy normy; 5) wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego powyżej 7 dni; 6) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego; 7) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 8) rozpoznanie drobnokomórkowego raka stercza; 9) wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu. <p>2.4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji: <ul style="list-style-type: none"> • progresja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja bólu związana z koniecznością zastosowania przeciwbólowego leku opioidowego przez okres dłuższy niż 2 tygodnie lub ▪ wystąpienie SRE (skeletal related events – zdarzeń kostnych) lub ▪ pogorszenie sprawności pacjenta (wg Klasyfikacji WHO) do co najmniej stopnia 2, utrzymujące się min. 2 tygodnie, • progresja PSA określona 	<p>hematologiczne: działanie powinno zmniejszyć się do stopnia 2 wg CTC w przypadku działań żołądkowo-jelitowych lub stopnia 3 wg CTC w przypadku pozostałych działań;</p> <p>c) w przypadku kompresji rdzenia kręgowego, do której dojdzie w trakcie leczenia, stosowanie leku może być kontynuowane, jeżeli zaopatrzenie pacjenta nie spowoduje opóźnień podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie;</p> <p>d) w przypadku złamania kostnego, do którego dojdzie w trakcie leczenia, podanie kolejnej dawki leku powinno odbyć się w okresie od 2 do 4 tygodni po dokonaniu się złamania.</p>	<p>stężenia, kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28-30 dni;</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji; 3) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc; 4) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej; 5) scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji. <p>5. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem</p> <p>5.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 9) histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 10) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child Pugh przed rozpoczęciem leczenia; 11) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej); 12) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej; 13) oznaczenie stężenia PSA i testosteronu. <p>5.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące, w przypadku zwiększenia stężenia, kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28-30 dni; 2) obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji; 3) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej; 4) scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji. <p>6. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223</p> <p>6.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badania laboratoryjne wykonuje się maksymalnie na 2 tygodnie przed kwalifikacją do programu, badania obrazowe (z wyjątkiem scyntygrafii) na 2 miesiące przed kwalifikacją do programu, scyntyografię wykonuje się maksymalnie na 3 miesiące przed kwalifikacją pacjenta do programu. 2) w ramach kwalifikacji pacjenta do programu wykonuje się następujące badania: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia PSA, c) oznaczenie w surowicy stężenia: bilirubiny, kreatyniny, fosfatasy alkalicznej, testosteronu, d) oznaczenie w surowicy aktywności transaminaz (AspAT, AIAT),
--	--	---

<p>jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml,</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym <p>lub</p> <p>b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST;</p> <p>3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</p> <p>4) rezygnacja świadczeniobiorcy.</p> <p>3. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>3.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia enzalutamidem w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) Zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie; 3) Stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów w pkt. 4); 4) Progresja choroby określona na podstawie: <ol style="list-style-type: none"> a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; 5) Nie leczenie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości); 6) Stan sprawności 0 według klasyfikacji ECOG; 7) Wiek powyżej 18. roku życia. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczeni enzalutamidem przed stosowaniem chemioterapii w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria</p>		<ol style="list-style-type: none"> e) scyntygrafia kości, f) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy, g) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej. <p>6.2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w ramach monitorowania leczenia w programie każdorazowo przed podaniem kolejnej dawki leku wykonuje się następujące badania: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie w surowicy stężenia bilirubiny, kreatyniny, fosfatasy alkalicznej, c) oznaczenie w surowicy aktywności transaminaz (AspAT, AIAT), 2) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące, w przypadku zwiększenia stężenia, kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28-30 dni; 3) po zakończeniu leczenia w programie, w okresie 4-8 tygodni od momentu podania ostatniej dawki leku, jednorazowo wykonuje się badania określone w pkt 1); 4) inne badania w razie wskazań klinicznych, zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego. <p>3)</p>
--	--	--

<p>włączenia oraz nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.</p> <p>3.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>3.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) ciężka niewydolność nerek lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa C wg Child-Pugh); 3) wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego powyżej 7 dni; 4) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego; 5) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 6) rozpoznanie drobnokomórkowego raka stercza; 7) wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu; 8) napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia. <p>3.4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą 2) Progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) Wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji: <ul style="list-style-type: none"> • progresja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Progresja bólu związana z koniecznością zastosowania przeciwbólowego leku opioidowego przez okres dłuższy niż 2 tygodnie lub ▪ wystąpienie SRE (skeletal related events – zdarzeń kostnych) lub ▪ pogorszenie sprawności pacjenta (wg. Klasyfikacji ECOG) do co najmniej stopnia 2, utrzymujące się min. 2 tygodnie • progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml • progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym lub b) Progresja zgodnie z kryteriami RECIST. 		
---	--	--

<p>3) Wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</p> <p>4) Rezygnacja świadczeniobiorcy</p> <p>4. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu</p> <p>4.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia octanem abirateronu w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanego histologicznie (dopuszczalne kwalifikowanie chorych, u których rozpoznanie ustalono w przeszłości cytologicznie, kiedy histologiczne badanie nie było standardem postępowania diagnostycznego); 2) stadium oporności na kastrację, określonym na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej); 3) z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, określoną na podstawie: <ol style="list-style-type: none"> a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; 4) w stanie sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO; 5) w wieku powyżej 18. roku życia. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci dotychczas leczeni z zastosowaniem octanu abirateronu w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem, że zostali zakwalifikowani do leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej przed 1 stycznia 2014 r. oraz przed rozpoczęciem leczenia nie spełniali kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>4.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>4.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa B lub C wg Child-Pugh); 3) aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnego zakresu normy; 4) wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego; 5) niekontrolowane choroby układu 		
--	--	--

<p>sercowo-naczyniowego;</p> <p>6) wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu.</p> <p>4.4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:</p> <p>a) wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja bólu określona jako włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie (nie dotyczy przypadków, gdy włączenie nowego opioidowego leku przeciwbólowego nastąpiło z powodu działań niepożądanych wywołanych przez lek dotychczas stosowany) lub <ul style="list-style-type: none"> ▪ wystąpienie SRE (skeletal related events - zdarzeń kostnych) lub <ul style="list-style-type: none"> ▪ utrzymujące się min. 2 tygodnie pogorszenie sprawności pacjenta do co najmniej stopnia 2 (wg klasyfikacji WHO); • progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml, • progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym, <p>lub</p> <p>b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST;</p> <p>3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</p> <p>4) rezygnacja świadczeniobiorcy.</p> <p>5. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem</p> <p>5.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) wiek: 18 lat i powyżej;</p> <p>2) rozpoznanie histologiczne raka gruczołu krokowego;</p> <p>3) stadium oporności na kastrację (stężenie testosteronu w surowicy wynoszące poniżej 50 ng/dl, tj. wynoszące mniej niż 1,7 nmol/l);</p> <p>4) stan sprawności 0-1 według ECOG;</p> <p>5) z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, określoną na podstawie:</p> <p>a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub</p> <p>b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy</p>		
--	--	--

<p>wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>5.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) ciężka niewydolność nerek, ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg skali Child – Pugh); 3) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego; 4) wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu; 5) napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia. <p>5.3. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o zakończeniu leczenia świadczeniobiorcy w programie, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>5.4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji: <ul style="list-style-type: none"> • progresja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja bólu określona jako włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie (nie dotyczy przypadków, gdy włączenie nowego opioidowego leku przeciwbólowego nastąpiło z powodu działań niepożądanych wywołanych przez lek dotychczas stosowany) lub ▪ wystąpienie SRE (skeletal related events - zdarzeń kostnych) lub ▪ utrzymujące się min. 2 tygodnie pogorszenie sprawności pacjenta do co najmniej stopnia 2 (wg klasyfikacji WHO); • progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml, • progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym, lub b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST; 3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego; 4) rezygnacja świadczeniobiorcy. <p>6. Leczenie opornego na kastrację raka</p>		
--	--	--

<p>gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223</p> <p>6.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) kastracyjne stężenie testosteronu (poniżej 50 ng/dl) w wyniku prowadzonego farmakologicznego leczenia kastracyjnego (farmakologiczne leczenie kastracyjne powinno być kontynuowane) lub po wykonanej kastracji chirurgicznej; 3) progresja po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch linii leczenia systemowego (innych niż analogi LHRH) z powodu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, w tym leczenie docetakselem ukończone co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223. Jeśli pacjent przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223 przyjmował octan abirateronu z prednizonem/prednizolonem, należy zapewnić minimum 5 dniowy odstęp między podaniem ostatniej dawki octanu abirateronu z prednizonem/prednizolonem, a pierwszej dawki dichlorku radu-223. Dopuszcza się zastosowanie dichlorku radu-223 bez zastosowania wcześniejszych dwóch linii leczenia systemowego pod warunkiem braku możliwości zastosowania innej metody leczenia systemowego, co oznacza obecność przeciwwskazań medycznych; 4) progresja nowotworu definiowana jest jako: <ol style="list-style-type: none"> a) wzrost stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w co najmniej tygodniowych odstępach, w tym co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi wynosić powyżej 2 ng/ml lub b) wystąpienie objawów progresji zmian w badaniach obrazowych; 5) potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości; 6) bóle kostne wymagające: <ol style="list-style-type: none"> a) stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego, lub b) paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223; 7) brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej; 8) stan sprawności ogólnej 0-2 według ECOG; 9) wiek pacjenta: 18 lat i powyżej; 10) wyniki badania morfologii krwi z 		
--	--	--

<p>rozmażem:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) liczba płytek krwi większa lub równa $1,0 \times 10^5/\text{mm}^3$, b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, c) stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$; <p>11) stężenie bilirubiny mniejsze lub równe $1,5 \text{ GGN}$;</p> <p>12) aktywność AspAT i AlAT mniejsze lub równe $2,5 \text{ GGN}$;</p> <p>13) stężenie kreatyniny mniejsze lub równe $1,5 \text{ GGN}$;</p> <p>14) oczekiwany czas przeżycia dłuższy niż 6 miesięcy.</p> <p>6.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie w programie obejmuje 6 podań leku wykonywanych w odstępach 4 tygodni, chyba że w oparciu o kryteria zakończenia udziału w programie, określone w pkt 4.4., zostanie podjęta decyzja o wyłączeniu pacjenta z programu.</p> <p>6.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <p>Do programu nie kwalifikuje się pacjentów w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) współistnienie innego aktywnego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry); albo wcześniejsze zachorowanie na jakkolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji; 2) wystąpienie istotnych klinicznie działań niepożądanych spowodowanych chemioterapią, które nie ustępują w ciągu 4 tygodni od przerwania leczenia (z wyjątkiem utrzymującej się neuropatii); 3) leczenie z zastosowaniem strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach tego programu; 4) jednoczesne stosowanie innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego z wyjątkiem farmakologicznego leczenia kastracyjnego (analog LHRH); 5) kompresja rdzenia kręgowego potwierdzona badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, wymagająca zaopatrzenia miejscowego lub radioterapii (leczenie dichlorkiem radu Ra-223 może zostać podjęte po skutecznym zakończeniu leczenia miejscowego); 6) obecność przerzutów do mózgu niekontrolowanych leczeniem miejscowym; 7) obecność co najmniej jednego z następujących schorzeń współistniejących: <ul style="list-style-type: none"> a) niekontrolowana infekcja, b) niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA, c) choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, d) mielodysplazja szpiku; 8) niepoddające się leczeniu 		
--	--	--

<p>nietrzymanie kału;</p> <p>9) obecność jakichkolwiek innych stanów lub schorzeń, które w opinii lekarza mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania dichlorku radu Ra-223.</p> <p>6.4. Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <p>Leczenie pacjenta w programie zostaje zakończone, jeżeli w trakcie tego leczenia wystąpi co najmniej jedno z następujących kryteriów:</p> <p>1) wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności hematologicznej tj. neutropenii lub trombocytopenii w stopniu 3 lub 4 wg CTC, utrzymujące się pomimo podjętego leczenia objawowego przez okres powyżej 14 dni lub utrzymywanie się pomimo podjętego leczenia objawowego innej toksyczności w stopniu 4 wg CTC przez okres powyżej 7 dni;</p> <p>2) rozpoczęcie nowego leczenia z zastosowaniem innego preparatu radioizotopowego - z wyjątkiem zastosowania radioterapii paliatywnej na pojedyncze ogniska przerzutowe;</p> <p>3) pogorszenie stanu sprawności ogólnej o co najmniej 2 stopnie wg ECOG w stosunku do wartości wyjściowej;</p> <p>4) progresja PSA rozumiana jako postępujące zwiększenie stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w co najmniej tygodniowych odstępach, z co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi być większa 5 ng/ml;</p> <p>5) niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału;</p> <p>6) kompresja rdzenia kręgowego potwierdzona badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, która nie może zostać zaopatrzona miejscowo lub której zaopatrzenie wymagałoby opóźnienia podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie;</p> <p>7) jakiegokolwiek inne poważne schorzenie, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwia kontynuację leczenia dichlorkiem radu Ra-223.</p>		
--	--	--

Załącznik 2. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 43. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym								
237.0, Leki przeciwnowotworowe - antagoniści hormonów i leki zbliżone - degarelik								
Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 120 mg	2 fiol. z prosz. i 2 fiol. z rozp.	05909990774869	1496,29	1571,10	1619,24	1619,24	ryczałt	9,48
Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 80 mg	1 fiol. z prosz. i 1 amp-strz. rozp.	05909990774852	498,71	523,65	549,24	549,24	ryczałt	3,20
129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum)								
Reseligo, implant w amp.-strz., 10,8 mg	1 szt.	05909991256210	477,36	501,23	525,64	525,60	ryczałt	9,00
Reseligo, implant w amp.-strz., 3,6 mg	1 szt.	05909991256197	151,20	158,76	175,20	175,20	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Reseligo, implant w amp.-strz., 3,6 mg	1 szt.	05909991256197	151,20	158,76	175,20	175,20	ryczałt	3,20
Xanderla, implant w amp.-strz., 3,6 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335564	155,95	163,75	180,19	175,20	ryczałt	8,19
Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10,8 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335595	467,86	491,25	515,66	515,66	ryczałt	8,96
Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	1 amp.-strz.	05909990082315	232,20	243,81	260,25	175,20	ryczałt	88,25
Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	1 amp.-strz.	05909990082315	232,20	243,81	260,25	175,20	ryczałt	88,25
Zoladex LA, implant podskórny, 10,8 mg	1 amp.-strz.	05909990783212	773,63	812,31	836,72	525,60	ryczałt	320,08
Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg	1 zest. (tacki)	05909990075751	598,18	628,09	653,34	563,14	ryczałt	99,80
Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 zest. (2 strz.napel.)	05909990634057	1128,73	1185,17	1223,19	1126,29	ryczałt	116,10
Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7,5 mg	1 zest. (tacki)	05909990075768	255,73	268,52	285,27	187,71	ryczałt	100,76
Leuprostin, implant, 3,6 mg	1 implant	05909990836246	190,08	199,58	216,33	187,71	ryczałt	31,82
Leuprostin, implant, 5 mg	1 implant	05909990836277	517,21	543,07	568,33	563,14	ryczałt	14,79
Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11,25 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	05909990894413	559,44	587,41	612,67	563,14	ryczałt	59,13
Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3,75 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	05909990486915	270,00	283,50	299,94	175,20	ryczałt	127,94
B. Leki dostępne w ramach programu lekowego								
1121.0, Octan abirateronu								
Zytiga, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991307080	13392,00	14061,60	nd	14061,60	bezpłatny	0
1168.0, Enzalutamid								
Xtandi, kapsułka miękka, 40 mg	112 kaps.	05909991080938	13296,96	13961,81	nd	13961,81	bezpłatny	0
1170.0, Dichlorek radu Ra-223								
Xofigo, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/mL	1 fiol. 6 ml	05908229300176	20335,32	21352,09	nd	21352,09	bezpłatny	0
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym								
1002.0, Bicalutamidum								
Bicalutamide Accord, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990851188	18,36	19,28	nd	19,28	bezpłatny	0
Bicalutamide Polpharma 50 mg, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990052981	53,99	56,69	nd	53,87	bezpłatny	0
Binabic, tabl. powł., 150 mg	28 szt.	05909990697427	156,71	164,55	nd	161,61	bezpłatny	0
Binabic, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990696963	51,30	53,87	nd	53,87	bezpłatny	0
1005.0, Carboplatinum								
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	260,28	273,29	nd	273,29	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	nd	41,96	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	nd	107,16	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	nd	15,21	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	173,88	182,57	nd	182,57	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	nd	15,21	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	nd	45,64	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	nd	136,93	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	nd	182,57	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	nd	38,56	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	nd	110,00	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	nd	13,38	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	nd	138,35	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	nd	44,00	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,28	107,39	nd	107,39	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	nd	15,21	bezpłatny	0
1008.0, Cisplatinum								
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	72,36	75,98	nd	75,98	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	nd	9,48	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	nd	44,23	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	nd	6,57	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	nd	65,77	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	nd	32,89	bezpłatny	0
1010.1, Cyclophosphamidum inj.								
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	05909990241019	54,96	57,71	nd	57,71	bezpłatny	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990240913	14,58	15,31	nd	11,54	bezpłatny	0
1010.2, Cyclophosphamidum p.o.								
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	nd	76,15	bezpłatny	0
1012.0, Dacarbazinum								
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	nd	158,76	bezpłatny	0
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	nd	158,76	bezpłatny	0
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	nd	317,52	bezpłatny	0
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	nd	79,38	bezpłatny	0
1013.0, Docetaxelum								
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	432,00	453,60	nd	453,60	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	54,00	56,70	nd	56,70	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	216,00	226,80	nd	226,80	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	32,40	34,02	nd	34,02	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	129,60	136,08	nd	136,08	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	259,20	272,16	nd	272,16	bezpłatny	0
1014.1, Doxorubicinum								
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	nd	38,56	bezpłatny	0
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	nd	11,48	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	nd	31,75	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991030599	15,66	16,44	nd	16,44	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	nd	127,01	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	nd	7,04	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	nd	64,64	bezpłatny	0
1016.0, Etoposidum								
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	nd	21,55	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	nd	43,09	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	nd	86,18	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	nd	12,93	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	nd	31,64	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	05909991198138	28,08	29,48	nd	29,48	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	nd	63,39	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	nd	12,47	bezpłatny	0
1020.0, Gemcitabinum								
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	81,00	85,05	nd	85,05	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990976096	118,80	124,74	nd	124,74	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	17,82	18,71	nd	18,71	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	162,00	170,10	nd	170,10	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	102,60	107,73	nd	107,73	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	27,00	28,35	nd	28,35	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	205,20	215,46	nd	215,46	bezpłatny	0
1023.0, Ifosfamidum								
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	nd	126,44	bezpłatny	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	nd	228,50	bezpłatny	0
1041.0, Vincristinum								
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,84	26,08	nd	26,08	bezpłatny	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	nd	130,41	bezpłatny	0
1042.1, Vinorelbinum inj								
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990173617	529,20	555,66	nd	226,80	bezpłatny	0
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990173624	2646,00	2778,30	nd	1134,00	bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	540,00	567,00	nd	226,80	bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1285,20	1349,46	nd	1134,00	bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,02	nd	22,68	bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	170,10	nd	113,40	bezpłatny	0
Vinorelbinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,68	nd	22,68	bezpłatny	0
Vinorelbinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	113,40	nd	113,40	bezpłatny	0
1042.2, Vinorelbinum p.o.								
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990945016	174,59	183,32	nd	136,08	bezpłatny	0
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909990945115	261,88	274,97	nd	204,12	bezpłatny	0
Vinorelbinum Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	129,60	136,08	nd	136,08	bezpłatny	0
Vinorelbinum Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	194,40	204,12	nd	204,12	bezpłatny	0
Vinorelbinum Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	518,40	544,32	nd	544,32	bezpłatny	0

CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania