



## Rekomendacja nr 22/2020

z dnia 12 marca 2020 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Erleada (apalutmid) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Erleada, apalutamidum, tabletki powlekane, 60 mg, 120 tabl. w blistrze w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” **pod warunkiem** połączenia wnioskowanego programu lekowego dla apalutamidu z funkcjonującym już programem lekowym dla enzalutamidu.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Erleada, apalutamidum, we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analizy skuteczności klinicznej apalutamidum (jako terapii dodanej do terapii deprivacji androgenów, ADT) przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem placebo+ ADT. Dodatkowo przedstawiono wyniki porównania pośredniego apalutamidum względem enzalutamid.

Wyniki porównania bezpośredniego (APA+ ADT vs. PLC+ADT) wskazują na wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia czasu przeżycia całkowitego oraz wydłużenia przeżycia wolnego od przerzutów na korzyść wnioskowanej technologii. W zakresie przeżycia całkowitego, analiza uwzględniająca cross-over wskazuje, że mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z porównywanych grup, a przeżycie całkowite było istotnie statystycznie dłuższe w grupie apalutamidu w porównaniu do placebo.

Natomiast wyniki porównania pośredniego (apalutamidum względem enzalutamid) nie wykazują różnic istotnych statystycznie pomiędzy terapiami dla analizowanych punktów końcowych, w tym przeżycia wolnego od przerzutów, przeżycia całkowitego oraz jakości życia.

Analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem placebo. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) znajduje się poniżej progu opłacalności w wariacie z RSS. W ramach analizy ekonomicznej nie



przeprowadzono oszacowań względem komparatora dodatkowego (enzlutamidu), co uniemożliwia wnioskowanie w tym zakresie.

Analiza wpływu na budżet wykazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej o ok. [REDACTED]

Odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu zalecają zastosowanie leków androgenicznych II generacji. Mając na uwadze, że istnieje obecnie program lekowy dedykowany pacjentom z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, zasadne jest połączenie obu programów (istniejącego i wnioskowanego) i w jego ramach stosowanie apalutamidu i enzalutamidu.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Erleada, apalutamidum, tabletki powlekane, 60 mg, 120 tabl. w blistrze, EAN: 05413868117059, z ceną zbytu netto: [REDACTED] zł.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61) w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

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).

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.

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 radyklanego 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W odnalezionych wytycznych wśród pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (z wysokim ryzykiem rozwinięcia się przerzutów) rekomenduje się zastosowanie leków antyandrogennych II generacji (apalutamid, enzalutamid) oraz kontynuację terapii deprivacji androgenów (ADT).

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. Zdrow. poz. 105), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach refundacji aptecznej: produkty lecznicze zawierające substancje takie jak – goseralina, leuprorelina, tryptorelina oraz degarelik,
- 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.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Erleada wskazał przewlekłe stosowanie terapii deprivacji androgenów (ADT, farmakologicznej lub chirurgicznej) z ewentualnym zastosowaniem placebo oraz dodatkowo enzalutamid (dodany do przewlekłej ADT). Wybór ten jest zgodny z wytycznymi i uznać należy za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Apalutamid jest podawany doustnie, selektywnym inhibitorem receptora androgenowego (AR), który wiąże się bezpośrednio z domeną wiążącą ligand AR.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Erleada jest wskazany u dorosłych mężczyzn w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (NM-CRPC), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów.

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Erleada (apalutamid) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

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 deprivacji androgenów) u pacjentów z opornym na kastrację rakiem

gruczołu krokowego bez przerzutów odległych, o wysokim ryzyku ich rozwoju. Liczba pacjentów: 1207, Okres obserwacji: data odcięcia w pierwszej analizie głównej – 19.05.2017 r. (mediana okresu obserwacji 20,3 miesięcy), data odcięcia w drugiej analizie głównej – 17.05.2019 r.,

- badanie PROSPER – randomizowane badanie kliniczne III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania enzalutamidu z placebo (w obu przypadkach podawano dodatkowo terapię deprywacji androgenów) u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów odległych, o wysokim ryzyku ich rozwoju. Liczba pacjentów: 1401, mediana czasu obserwacji dla grupy ENZ: 18,4 mies., dla grupy PLC: 11,1 mies.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach RCT oceniono na niskie we wszystkich obszarach.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR (ang. *Hazard Ratio*) – iloraz hazardu określa względne prawdopodobieństwo zajścia jakiegoś zdarzenia w grupie badanej w porównaniu do grupy komparatora w określonym czasie przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.
- RR (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) - ryzyko względne określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora.
- MD (ang. mean difference) - różnica średnich Jakość życia mierzono za pomocą kwestionariuszy:
- 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.
- EQ-5D-3: 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.

### Skuteczność

#### Porównanie bezpośrednie APA+ADT vs PLC+ADT (badanie SPARTAN)

Wyniki badania wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść apalutamidu w skojarzeniu z ADT względem komparatora dla przeżycia wolnego od przerzutów. Mediana przeżycia bez przerzutów wyniosła odpowiednio 40,5 i 16,2 miesiąca dla APA+ADT w porównaniu do PLC+ADT, HR=0,28 [95%CI: 0,23; 0,35],

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.

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].

Ponadto różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej terapii odnotowano w punktach końcowych:

- zwiększenie mediany czasu do wystąpienia przerzutów ogółem (40,5 vs 16,6 miesięcy), HR=0,27 [95%CI: 0,22; 0,34], w tym zarówno przerzutów do węzłów chłonnych, jak i do kości,
- zwiększenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (40,5 vs 14,7 miesiąca), HR=0,29 [95%CI: 0,24; 0,36],
- wydłużenia czasu do objawowej progresji choroby, HR=0,45 [95%CI: 0,32; 0,63],
- wydłużenia czasu do progresji PSA, HR=0,64 [95%CI: 0,052; 0,080],
- odsetka pacjentów otrzymujących odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA, odpowiednio 89,7% vs 2,2%, RR=40,09 [95%CI: 20,99; 76,58],
- odsetka pacjentów otrzymujących >90% spadek PSA od wartości wyjściowej, RR=66,05 [95%CI: 24,88; 175,33],
- zwiększenie mediany wtórnego przeżycia wolnego od progresji choroby dla obu dat odcięcia danych obejmujących krótsze okresy obserwacji, odpowiednio HR=0,49 [95%CI: 0,36; 0,66], oraz HR=0,50 [95%CI: 0,39; 0,63],. W publikacji obejmującej najdłuższy okres obserwacji (data odcięcia: 01.02.2019 r.) mediana wtórnego 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]. 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.

W zakresie 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].

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.

#### Porównanie pośrednie APA vs ENZ

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego nie wykazały różnic istotnych statystycznie między APA vs ENZ dla analizowanych punktów końcowych, w tym przeżycia wolnego od przerzutów, przeżycia całkowitego oraz jakości życia.

#### *Bezpieczeństwo*

#### Porównanie bezpośrednie APA+ADT vs PLC+ADT (badanie SPARTAN)

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.

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

- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, ryzyko wystąpienia zdarzenia było wyższe o 86% w grupie APA+ADT (RR=1,86 [95%CI: 1,26; 2,76]),
- zdarzeń niepożądanych ogółem o 3 i 4 stopniu nasilenia, ryzyko wystąpienia zdarzenia było wyższe o 45% w grupie APA+ADT (RR=1,45 [95%CI: 1,25; 1,67]),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych, ryzyko wystąpienia zdarzenia było wyższe o 35% w grupie APA+ADT (RR=1,35 [95%CI: 1,11; 1,64]),
- zdarzeń niepożądanych ogółem o jakimkolwiek stopniu nasilenia, ryzyko wystąpienia zdarzenia było wyższe o 4% w grupie APA+ADT (RR=1,04 [95%CI: 1,01; 1,07]).
- zdarzeń niepożądanych występujących u  $\geq 15\%$  pacjentów jakiegokolwiek stopnia nasilenia, (ryzyko wystąpienia danego zdarzenia, w zależności od zdarzenia, było wyższe o 33%-430%):
  - wysypka (RR=4,30 [95%CI: 2,81; 6,58]),
  - spadek masy ciała (RR=2,84 [95%CI: 1,91; 4,23]),
  - upadki (RR=2,19 [95%CI: 1,57; 3,05]),
  - bóle stawów (RR=2,31 [95%CI: 1,62; 3,30]),
  - uderzenia gorąca (RR=1,76 [95%CI: 1,23; 2,53]),
  - zmęczenie (RR=1,49 [95%CI: 1,21; 1,85]),
  - biegunka (RR=1,45 [95%CI: 1,11; 1,88]),
  - nadciśnienie tętnicze (RR=1,33 [95%CI: 1,06; 1,65])
- zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania o 3 i 4 stopniu nasilenia:
  - wysypka (ryzyko było wyższe ponad dwudziestokrotnie, RR=20,82 [95%CI: 2,88; 150,70]),
  - złamania (ryzyko było wyższe ponad czterokrotnie, RR=4,34 [95%CI: 1,55; 12,12]),
  - upadki (ryzyko było wyższe ponad trzykrotnie, RR=3,47 [95%CI: 1,04; 11,56]),

#### Porównanie pośrednie APA vs ENZ

Wynik porównania pośredniego wskazał na brak różnic istotnych statystycznie w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego ogółem u osób stosujących apalutamid w porównaniu do osób stosujących enzalutamid (RR=0,92 [95%CI: 0,87; 0,98]).

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]),

#### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

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.

#### *Skuteczność praktyczna*

Nie odnaleziono badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio apalutamid z dodatkowym komparatorem – enzalutamidem, w związku z czym przeprowadzono porównanie pośrednie, które stanowi ograniczone źródło wnioskowania z uwagi na charakter tej metody.
- Część z przedstawionych przez wnioskodawcę wyników pochodziła z doniesień konferencyjnych.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

W ramach instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*)

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Oszacowany próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł). Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Ocenę efektywności kosztowej apalutamidu + terapia deprivacji androgenowej (ADT) przeprowadzono w porównaniu do placebo + terapia deprivacji androgenowej (ADT),

z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności w dożywotnym (30 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (pacjent+płatnik, perspektywa zbliżona do NFZ). W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: 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.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie APA+ADT w miejsce PLC+ADT jest droższe i skuteczniejsze zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS. W wariancie z RSS technologia jest użyteczna kosztowo. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów – użyteczności (ICUR) wyniósł z perspektywy NFZ: [REDACTED] i 288 246 PLN/QALY bez RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, przeprowadzonej dla omawianego porównania oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, wynosi (w perspektywie NFZ) [REDACTED] (bez względu na RSS).

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazały, że w każdym wariancie dodanie apalutamidu do ADT pozostawało strategią bardziej kosztowną i bardziej skuteczną od komparatora, [REDACTED]

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną, w perspektywie NFZ, przy uwzględnieniu RSS prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii względem PLC w populacji ogólnej wynosi [REDACTED].

#### Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej mają wpływ następujące kwestie:

- Brak jest długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (mediana okresu obserwacji w badaniu 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.
- W odnalezionej 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 dla pełnego obrazu zasadnym wydawałoby się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów dla APA vs ENZ dla części populacji objętej wnioskiem i uwzględnienie ENZ w analizie ekonomicznej wnioskodawcy jako komparatora dodatkowego (tak jak miało to miejsce w analizie klinicznej wnioskodawcy). Tym samym istnieje niespójność pomiędzy analizami w zakresie doboru komparatorów do porównania z wnioskowaną technologią.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 754 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie bezpośrednio wykazujące wyższość apalipumabu nad komparatorem, w związku z powyższym w nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 5 lat, z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie wnioskowaną technologię po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 1 363, 391, 394, 398, 401 osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: 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 przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Erleada w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno w pięciu latach analizy o:

[Redacted text]

•

Analiza wrażliwości dla wariantu zakładającego RSS wskazuje, że

W wariantcie bez RSS n

W wariantach skrajnych (z RSS) prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego

#### *Ograniczenia analizy*

Mając na uwadze, że dla części populacji komparatorem jest enzalutamid, zasadne byłoby przeprowadzenie oszacowania w ramach analizy wrażliwości uwzględniającego komparator dodatkowy.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Należy podkreślić, że wytyczne wymieniają w ocenianym wskazaniu również enzalutamid, uwzględniony jako komparator wyłącznie w analizie klinicznej. Jednocześnie dla porównania APA + ADT vs ENZ + ADT nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie skuteczności. Stanowi to przesłankę do zrównania kosztów tych terapii, jednak w analizie ekonomicznej nie przedstawiono analizy minimalizacji kosztów dla porównania APA vs ENZ. Tym samym nie jest wiadomo, czy przy proponowanym RSS technologia oceniania nie byłaby droższa niż komparator.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

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, [REDAKTOWANE]

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianej technologii medycznej następujących instytucji:

- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2019;
- European Association of Urology - EAU 2019
- Canadian Urological Association/Canadian Uro Oncology Group - CUA/CUOG 2019
- American Urological Association - AUA 2018
- Polskie Towarzystwo Urologiczne - PTU 2011

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 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 wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2018, Haute Autorité de Santé 2019) i 2 rekomendacje negatywne (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2018 i 2019). 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.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.12.2019r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1179.2019.18.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Erleada, apalutamidum, tabletki powlekane, 60 mg, 120 tabl. w blisterze, EAN: 05413868117059 na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr nr 22/2020 z dnia 9 marca 2020 roku w sprawie oceny leku Erleada (apalutamidum) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2020 z dnia 9 marca 2020 roku w sprawie oceny leku Erleada (apalutamidum) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
2. Raport nr OT.4331.69.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Erleada (apalutmid) w ramach programu lekowego: «Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)»”. Data ukończenia: 28 lutego 2020 r.