

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 1.0



**DAROLUTAMID (NUBEQA) W LECZENIU OPORNEGO NA
KASTRACJĘ NIEPRZERZUTOWEGO RAKA GRUCZOŁU
KROKOWEGO, Z DUŻYM RYZYKIEM WYSTĄPIENIA
PRZERZUTÓW**



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3

31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;

Faks: +48 (0) 12 395-38-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 25 czerwca 2020 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bayer Sp. z o. o.

Al. Jerozolimskie 158

02-326 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Stan aktualny	10
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	13
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	13
2.2. Forma analizy	14
2.3. Perspektywa analizy	14
2.4. Horyzont czasowy analizy	14
2.5. Populacja docelowa	15
2.6. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej	23
2.7. Modelowanie przebiegu leczenia	27
2.8. Koszty	28
2.9. Obliczenia	31
2.10. Analiza wrażliwości	32
2.11. Podsumowanie założeń analizy	33
3. WYNIKI ANALIZY	34
3.1. Populacja docelowa	34
3.2. Wydatki w scenariuszu istniejącym	34
3.3. Wydatki w scenariuszu nowym	35
3.4. Wydatki inkrementalne	36
3.5. Podsumowanie	36
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	38
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	38
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	38
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	40
6. OGRANICZENIA	42
7. DYSKUSJA	43
8. BIBLIOGRAFIA	46

9. SPIS ELEMENTÓW	48
9.1. Spis tabel	48
9.2. Spis wykresów	49
10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	50
ANEKS A.....	52
A.1. Analiza wrażliwości	52
A.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS	54
A.3. Wyniki w przypadku refundacji wyłącznie DAR (brak refundacji APA).....	56
A.4. Populacja docelowa	60

Indeks skrótów

ADT	Terapia deprivacji androgenowej (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	Apalutamid
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (<i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
DAR	Darolutamid
ECOG	Skala sprawności i jakości życia pacjentów onkologicznych (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
ENZ	Enzalutamid
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LHRH	Hormon uwalniający hormon luteinizujący (<i>Luteinizing Hormone Releasing Hormone</i>)
MFS	Przeżycie wolne od przerzutów (<i>Metastases Free Survival</i>)
MPZ	Mapy potrzeb zdrowotnych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
mCRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (<i>metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
nmCRPC	Oporny na kastrację nieprzerzutowy rak gruczołu krokowego (<i>non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)

OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PL	Program lekowy
PSADT	Czas podwojenia PSA (<i>PSA doubling time</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
ToT	Czas trwania leczenia (<i>Time on Treatment</i>)
WLR	Wykaz leków refundowanych

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych darolutamidu (DAR, preparat Nubeqa®) dodanego do terapii deprywacji androgenów (ADT) w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego (nmCRPC, ang. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów w ramach programu lekowego (PL) B.56 o odpowiednio zmienionych zapisach.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2021 roku. W analizie założono, że w przypadku objęcia refundacją w rozważanym wskazaniu produkt Nubeqa® będzie finansowany w ramach PL B.56 o odpowiednio zmienionych zapisach.

Populację docelową analizy stanowią dorośli mężczyźni z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono, kompilując dane z raportów KRN, map potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych dla Polski oraz dane literaturowe. W oszacowaniach uwzględniono pacjentów zdiagnozowanych z nmCRPC w latach 2021-2022 (tj. w kolejnych latach analizy) oraz w latach wcześniejszych, którzy w latach 2021-2022 będą spełniać kryteria kwalifikacji do proponowanego PL.

Biorąc pod uwagę pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dotyczącą finansowania ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu apalutamidu (APA, preparat Erleada®), w analizie rozważono refundację tego leku w populacji docelowej analizy.

Pomimo pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT nie jest pewne, czy i jeśli tak, to kiedy preparat Erleada® zostanie objęty refundacją w rozważanym wskazaniu. Jednocześnie zbieżność wskazań refundacyjnych, mechanizmów działania, a także najpewniej efektywności DAR i APA, sugerują, że wprowadzenie refundacji tych leków będzie rozpatrywane równolegle. W związku z tym w analizie dokonano oceny wpływu na wydatki płatnika publicznego decyzji o równoległym objęciu refundacją DAR i APA oraz decyzji o objęciu refundacją wyłącznie DAR w populacji docelowej analizy. Podejście takie pozwala na ocenę wpływu refundacji niesteroidowych antyandrogenów II generacji bądź tylko DAR względem utrzymania aktualnego stanu braku refundacji tego leczenia w populacji docelowej.

Udziały poszczególnych schematów terapeutycznych określono na podstawie opinii ekspertów.

Modelowanie przebiegu leczenia u pacjentów z populacji docelowej przeprowadzono z wykorzystaniem wyników analizy ekonomicznej w zakresie odsetków pacjentów kontynuujących leczenie DAR + ADT i APA+ADT oraz odsetków pacjentów pozostających w stanach: nmCRPC, mCRPC oraz zgon, w kolejnych cyklach modelu w okresie 2 lat od rozpoczęcia leczenia.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, ich podania, kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia po progresji oraz opieki terminalnej.

Obliczenia przeprowadzono dla dwóch wariantów scenariusza nowego różniących się w zależności od tego czy ocenie podlega wpływ decyzji o równoległym objęciu refundacją DAR i APA czy decyzji o objęciu refundacją wyłącznie DAR.

W obydwu przypadkach w scenariuszu istniejącym założono, że preparaty Nubeqa® i Erleada® nie będą finansowane ze środków publicznych w leczeniu raka gruczołu krokowego w Polsce, zgodnie ze stanem aktualnym. W przypadku równoległego objęcia refundacją DAR i APA w scenariuszu nowym założono, że preparat Nubeqa® będzie finansowany w populacji docelowej zgodnie z zapisami proponowanego PL, zaś preparat Erleada® zgodnie z zapisami programu lekowego zaproponowanego we wniosku refundacyjnym dla tego leku. W przypadku objęcia refundacją wyłącznie DAR w scenariuszu nowym założono, że preparat Nubeqa® będzie finansowany w populacji docelowej w ramach proponowanego PL (bez jednoczesnej refundacji preparatu Erleada®).

Wyniki dla obu scenariuszy (istniejącego i nowego) przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia.

■ Wyniki

Wyniki analizy w zależności od tego, czy ocenie podlegał wpływ decyzji o równoległym objęciu refundacją DAR i APA czy decyzji o objęciu refundacją wyłącznie DAR, są zbliżone, a w wybranych elementach jednakowe (wielkość populacji docelowej, wyniki w scenariuszu istniejącym), dlatego wyniki oceny decyzji o objęciu refundacją w populacji docelowej wyłącznie DAR przedstawiono szczegółowo w aneksie.

Populacja

Scenariusz istniejący

[REDACTED]

[REDACTED]

Scenariusz nowy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Obecnie w warunkach polskich pacjenci z nmCRPC nie mają dostępu do antyandrogenów II generacji, dlatego pozostaje im kontynuowanie ADT w połączeniu z aktywną obserwacją, a zmiana postępowania następuje dopiero w chwili wystąpienia przerzutów. Skuteczna terapia może jednak zapobiec progresji do stadium przerzutowego i istotnie poprawić rokowania pacjenta. Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępu do opcji terapeutycznych umożliwiających wydłużenie okresu przeżycia bez rozwoju choroby przerzutowej, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, w szczególności u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji DAR w ramach programu lekowego będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tej grupy chorych.

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych darolutamidu (DAR, preparat Nubeqa®) dodanego do terapii deprivacji androgenów (ADT) w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego (nmCRPC, ang. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów w ramach programu lekowego (PL) B.56 o odpowiednio zmienionych zapisach.

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

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

Aktualnie w Polsce u pacjentów z nmCRPC stosuje się terapię deprivacji androgenowej (ADT, ang. *Androgen Deprivation Therapy*). Terapia ADT może przybrać formę chirurgicznego wycięcia jąder (orchidektomia) lub kastracji farmakologicznej. Pomimo wysokiej skuteczności na pierwszą formę terapii decyduje się nieznaczny odsetek mężczyzn. Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego farmakologiczna ADT obejmuje zastosowanie agonistów / analogów lub antagonistów LHRH. Spośród leków z grupy agonistów / analogów LHRH refundowane są: goserelina, leuprorelina i tryptorelina. Ponadto w niektórych przypadkach, w szczególności w sytuacji gdy wymagane jest szybkie obniżenie stężenia testosteronu, zastosowanie znajduje antagonistę LHRH – degarelik, który również jest finansowany ze środków publicznych [1].

W przypadku wystąpienia oporności na kastrację manifestującej się progresją biochemiczną bez dowodów na obecność przerzutów aktualne wytyczne praktyki klinicznej zgodnie rekomendują stosowanie antyandrogenów drugiej generacji, tj. darolutamidu, apalutamidu (APA) lub enzalutamidu (ENZ) w połączeniu z kontynuacją ADT. W ostatnim czasie AOTMiT wydała pozytywną rekomendację odnoszącą się do finansowania APA w populacji odpowiadającej populacji docelowej niniejszej analizy. Agencja do chwili złożenia wniosku nie odniosła się do finansowania ENZ w analizowanej populacji docelowej. Aktualnie w Polsce u pacjentów z nmCRPC stosuje się przewlekłe leczenie ADT połączone z obserwacją, a zmiana leczenia następuje w chwili wystąpienia przerzutów [1].

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2020 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2021–2022.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdz. 2.5. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi 2831 osób.

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2020 roku

Parametr	Wartość
Liczebność populacji docelowej w 2020 roku	2831

1.2.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2020 roku (Tabela 2). Pozostałe dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna jak w przypadku oszacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA.

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2020 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej w 2020 roku	██████████

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z informacją otrzymaną od Wnioskodawcy aktualnie nie ma pacjentów leczonych produktem Nubeqa® – liczebność populacji docelowej obecnie leczonej tym preparatem jest równa 0.

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

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Nubeqa® jest wskazany w leczeniu dorosłych mężczyzn z rakiem prostaty w sytuacji, gdy rak jest oporny na kastrację (choroba postępuje pomimo leczenia mającego na celu obniżenie poziomu testosteronu, w tym chirurgicznego usunięcia jąder) i wykazuje duże ryzyko wystąpienia przerzutów (rozprzestrzenienia się do innych części organizmu). Populacja rejestracyjna jest szersza od populacji wnioskowanej, nie jest bowiem ograniczona do pacjentów w stanie sprawności 0-1 wg ECOG.

Oszacowanie liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w 2020 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2021–2022, z pominięciem w obliczeniach ograniczenia do pacjentów o sprawności 0-1 wg ECOG. Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.5. Liczba pacjentów, u których zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi można zastosować DAR, wynosi w 2020 roku 3502 osoby.

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla produktu Nubeqa®: dorośli mężczyźni z nmCRPC, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego (PL) B.56 o odpowiednio zmienionych zapisach.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej na kolejne 2 lata, począwszy od 1 stycznia 2021 roku.
3. Na podstawie danych prezentowanych w analizach umieszczonych na stronie AOTMiT oraz danych NFZ określono rozpowszechnienie interwencji stosowanych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej w przypadku zachowania aktualnego statusu refundacyjnego (scenariusz istniejący). Rozpowszechnienie poszczególnych interwencji w przypadku objęcia preparatu Nubeqa® refundacją w ramach proponowanego PL, począwszy od 2021 roku (scenariusz nowy), określono na podstawie opinii ekspertów. Biorąc pod uwagę pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dla preparatu Erleada® we wnioskowanym wskazaniu, w analizie uwzględniono równoległe rozpoczęcie refundacji tego leku w populacji docelowej.
4. Określono schematy dawkowania, koszty leków, ich podania, kwalifikacji do PL i monitorowania terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia po progresji oraz opieki terminalnej.
5. W celu oszacowania wydatków związanych z leczeniem DAR oraz innych wydatków ponoszonych w populacji docelowej w obliczeniach wykorzystano wyniki analizy ekonomicznej w zakresie czasu trwania terapii oraz odsetków pacjentów pozostających w stanach: nmCRPC, mCRPC (oporny na kastrację przerzutowy rak gruczołu krokowego, ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*) i zgon.
6. Obliczenia w analizie BIA przeprowadzono w cyklach o długości 28 dni, co daje 13 cykli w roku i odpowiada założeniom analizy ekonomicznej.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2021–2022 dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. braku finansowania DAR i APA ze środków publicznych.
8. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2021–2022 dla dwóch rozważanych scenariuszy nowych, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu DAR i APA bądź tylko DAR ze środków publicznych, zgodnie z zapisami odpowiednio PL proponowanego dla DAR oraz PL zaproponowanego we wniosku refundacyjnym dla APA.
9. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to

oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.

10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B, ...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia). Podejście takie jest zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT możliwe jest uwzględnienie tylko perspektywy płatnika, gdy nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki lub gdy jest ono znikome. W niniejszej analizie wydatki świadczeniobiorców ograniczały się jedynie do niewielkiego współpłacenia pacjentów za leki ADT. Ponadto, ADT stosowane jest ciągle w obrębie wszystkich rozważanych interwencji, przez co wydatki z nim związane nie stanowią znaczących kosztów różniących. W związku z tym perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjentów w przypadku współpłacenia za leki pominięto, uznając obie perspektywy za tożsame.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że produkt Nubeqa® będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach programu lekowego B.56 o odpowiednio zmienionych zapisach, począwszy od 1 stycznia 2021 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [3], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli mężczyźni z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (PL).

Liczebność populacji docelowej oszacowano z uwzględnieniem kolejno następujących parametrów:

- liczba pacjentów, u których zdiagnozowano raka gruczołu krokowego (ang. *Prostate Cancer*, PC) w latach 1999-2022,
- częstość występowania oporności na kastrację (CRPC, ang. *Castration Resistant Prostate Cancer*) z uwzględnieniem czasu od diagnozy PC / rozpoczęcia kastracji do rozwoju oporności,
- odsetek pacjentów bez przerzutów w chwili diagnozy CRPC,
- przeżycie wolne od przerzutów (MFS, ang. *Metastases Free Survival*) wśród pacjentów z nmCRPC,
- częstość występowania wysokiego ryzyka przerzutów (określonego na podstawie PSADT ≤ 10 miesięcy),
- odsetek pacjentów ze stanem sprawności 0-1 w skali ECOG.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono sposób wyznaczenia poszczególnych parametrów i opis sposobu ich kompilacji w celu oszacowania wielkości populacji docelowej analizy.

Alternatywnie, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant A1, w którym liczebność populacji docelowej została wyznaczona w oparciu o dane dotyczące liczebności populacji docelowej dla APA w Niemczech, zdefiniowanej jako pacjenci z nmCRPC i wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów [4] – szczegóły przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

2.5.1. Oszacowanie wielkości populacji docelowej

Liczba nowych pacjentów z PC w latach 1999-2022

Liczbę nowych pacjentów z PC oszacowano, kompilując dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [5] z lat 1999-2017 oraz map potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych dla Polski (MPZ) [6, 7].

W pierwszym kroku do danych KRN dopasowano trend liniowy, prognozując dane na lata 2018-2022. Następnie w obliczeniach uwzględniono korektę mającą na celu wyeliminowanie niedoszacowania danych KRN wskazywanego w MPZ. Przyjęty współczynnik korygujący (wyznaczony jako iloraz zapadalności wg MPZ i zapadalności wg KRN) wyniósł:

- 1,33 dla lat 1999-2012, na podstawie danych dla roku 2012,
- 1,47 dla lat 2013-2022, na podstawie danych dla roku 2016.

Tabela 3.
Liczba nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w Polsce w latach 1999–2022

Rok	Liczba zachorowań		Rok	Liczba zachorowań	
	Dane KRN	Dane KRN i MPZ		Dane KRN	Dane KRN i MPZ
1999	4 414	5 888	2011	10 318	13 765
2000	5 049	6 736	2012	10 948	14 605
2001	5 391	7 192	2013	12 162	17 830
2002	5 236	6 985	2014	12 343	18 096
2003	5 832	7 780	2015	14 211	20 834
2004	6 257	8 347	2016	15 961	23 400
2005	7 095	9 465	2017	16 253	23 828
2006	7 154	9 544	2018	17 347	25 432
2007	7 638	10 189	2019	18 383	26 951
2008	8 269	11 031	2020	19 419	28 470
2009	9 142	12 196	2021	20 456	29 989
2010	9 273	12 370	2022	21 492	31 508

W białych komórkach przedstawiono dane raportowane przez KRN / MPZ; w szarych komórkach przedstawiono wartości prognozowane.

Szczegółowy opis źródeł danych i sposobu kalkulacji zamieszczono w aneksie (rozdz. A.4.2.1).

Częstość występowania CRPC

W celu zidentyfikowania badań dotyczących częstości występowania oporności na kastrację w ramach analizy przeprowadzono przeszukanie systematyczne baz informacji medycznych szczegółowo opisane w aneksie – rozdział A.4.2.2.

Częstość występowania CRPC oceniano w przeglądzie systematycznym Kirby 2011 [8]. Na podstawie danych ze zidentyfikowanych badań określono, że oporność na kastrację w okresie 5 lat od jej wprowadzenia występuje u 10-20% pacjentów z PC.

Dane z publikacji Afshar 2015 [9] wskazują, że oporność na kastrację u pacjentów bez przerzutów w chwili diagnozy PC, o ile występuje, to pojawia się najczęściej w ciągu 10 lat od rozpoczęcia ADT, a u pacjentów z przerzutami w chwili diagnozy PC – jeszcze wcześniej. Dane z publikacji Afshar 2015 oraz Aly 2020 [9, 10] wskazują, że zdecydowana większość przypadków CRPC (70-95%) występuje w okresie 5 lat od rozpoczęcia ADT / kastracji chirurgicznej.

W odnalezionych badaniach dane dotyczące częstości występowania CRPC raportowane są (lub na podstawie dostępnych w pracach danych można je wyznaczyć) w odniesieniu do liczby pacjentów z PC lub w odniesieniu do liczby pacjentów poddanych leczeniu PC (w szczególności kastracji i RP). Częstość występowania oporności raportowana jest jako stosunek odpowiednio liczby nowych lub wszystkich przypadków z CRPC odnotowanych w okresie badania do liczby nowych lub poddanych leczeniu PC lub wszystkich pacjentów z PC odnotowanych w okresie badania. Badania różnią się

ponadto między sobą uwzględnianą definicją oporności. Dane w omawianym zakresie dostępne w badaniach zidentyfikowanych w ramach przeszukania przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy oraz w badaniach zidentyfikowanych w przeglądzie Kirby 2011 przedstawiono w aneksie – rozdział A.4.2.2.

Najbardziej odpowiednie dla potrzeb niniejszej analizy dane, raportowano w publikacji Aly 2020. W badaniu tym przedstawiono dane dotyczące liczby przypadków CRPC zidentyfikowanych wśród pacjentów zdiagnozowanych z PC w Szwecji w latach 2005-2015. Badanie to charakteryzuje się dużą liczebnością (prawie 22 tys. pacjentów z PC), długim okresem obserwacji (do 10 lat) oraz kompletnością danych dla poszczególnych pacjentów. Dane w badaniu pochodziły z rejestru populacyjnego STHLM-0 (*Stockholm PSA and Biopsy Register*), zawierającego dane na temat każdego testu PSA i każdej biopsji prostaty wykonanych w okręgu sztokholmskim od roku 2003. Dane z rejestru powiązano z danymi z 4 rejestrów narodowych (nowotworów, raka prostaty, przyczyn zgonów, przepisywanych leków) w celu uzyskania odpowiednich danych dla pacjentów z PC.

Częstość stosowania ADT wśród pacjentów z PC w Polsce jest wyższa niż w Szwecji – odpowiednio 78,6% i 49,3% tych pacjentów leczonych przez urologów w Polsce i w Szwecji stosuje ADT (Liede 2016 [11]). W związku z tym odnośnienie częstości występowania CRPC do liczby diagnozowanych pacjentów z PC na podstawie danych szwedzkich nie odzwierciedlałoby w sposób właściwy liczby pacjentów z CRPC w Polsce. W związku z tym jako grupę referencyjną (względem której wyznaczono częstość występowania CRPC) uwzględniono pacjentów, którym wypisano w okresie badania przynajmniej jedną receptę na leki z grupy ADT. Częstość występowania CRPC w tej grupie chorych w badaniu Aly 2020 wynosi 20,9%. Uzyskaną wartość skorygowano następnie względem uwzględnionego okresu obserwacji (szczegóły w dalszej części rozdziału) i odniesiono do danych dotyczących liczby nowo diagnozowanych pacjentów z PC w Polsce. Biorąc pod uwagę, że nie wszyscy pacjenci w Polsce poddawani są kastracji, przyjęte podejście ma charakter konserwatywny.

W badaniu Aly 2020 przedstawiono podział pacjentów ze względu na czas do wykształcenia się oporności na kastrację od chwili rozpoczęcia ADT.

Tabela 4.
Czas od rozpoczęcia ADT do CRPC – dane z badania Aly 2020

Czas od rozpoczęcia ADT do CRPC [miesiące]	Liczba pacjentów z diagnozą CRPC	Odsetek pacjentów ^a
<6	107	6%
6–<13	532	31%
13–<37	729	43%
37–<60	181	11%
≥60	64	4%
Brak danych	99	6%
Razem	1712	100%

a) w odniesieniu do łącznej liczby pacjentów, u których zdiagnozowano CRPC

Dane z badania Aly 2020 nie obejmują wszystkich zdiagnozowanych przypadków CRPC wśród pacjentów, którzy rozpoczęli terapię ADT w rozważanym okresie, gdyż u części pacjentów CRPC zdiagnozowane zostało prawdopodobnie już po zakończeniu badania. Nioszacowanie jest tym większe, im bliżej końca okresu obserwacji pacjenci rozpoczęli terapię. W związku z tym w celu skorygowania częstości występowania CRPC w rozważanej grupie pacjentów dane z badania Aly 2020 zostały skorygowane w dwóch krokach.

1. Skorygowano rozkład nowych pacjentów z CRPC ze względu na czas od rozpoczęcia ADT, z uwzględnieniem:
 - o 0,7% spadku zapadalności na PC w Szwecji w rozważanym okresie (na podstawie danych z badania Culp 2020 [12]),
 - o równomiernego rozkładu pacjentów w okresach, dla których raportowane są dane w badaniu,
 - o maksymalnego czasu do wystąpienia CRPC wynoszącego 10 lat od wdrożenia kastracji (na podstawie danych z badania Afshar 2015).

Uzyskany w wyniku zastosowanej korekty rozkład przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Czas od rozpoczęcia ADT do CRPC – skorygowane dane z badania Aly 2020

Czas od rozpoczęcia ADT do CRPC	Odsetek spośród pacjentów diagnozowanych z CRPC	
	Dane z Aly 2020	Skorygowane dane z Aly 2020
1. rok	39,6%	35,9%
2. rok	22,6%	21,8%
3. rok	22,6%	21,8%
4. rok	5,6%	6,9%
5. rok	5,6%	6,9%
6. rok	0,8%	1,4%
7. rok	0,8%	1,4%
8. rok	0,8%	1,4%
9. rok	0,8%	1,4%
10. rok	0,8%	1,4%

2. Oszacowano częstość występowania CRPC w ciągu 10 lat od podjęcia ADT wśród pacjentów poddawanych ADT w badaniu, która odpowiada odnotowanej w badaniu częstości występowania CRPC w okresie badania (20,9%).

Uzyskana w opisany powyżej sposób skorygowana zapadalność na CRPC w ciągu 10 lat od podjęcia ADT wyniosła 24,7% i ta wartość została uwzględniona w analizie podstawowej.

Odsetek pacjentów bez przerzutów w chwili diagnozy CRPC

U części pacjentów diagnoza CRPC poprzedzona może być wystąpieniem przerzutów (lub przerzuty mogą zostać wykryte w tym samym czasie). Dane z badań Aly 2020 oraz Afshar 2015 wskazują, że wśród pacjentów, u których diagnozowane jest CRPC, 29-47% stanowią pacjenci, u których przerzuty wykryte zostały już w momencie diagnozy PC. Odsetek pacjentów z mCRPC w chwili diagnozy CRPC w tych badaniach był zatem znacznie wyższy.

Odsetek pacjentów bez przerzutów w chwili diagnozy CRPC oszacowano na podstawie badań Xie 2019 [13], Sourbeer 2015 [14] i Westgeest 2018 [15].

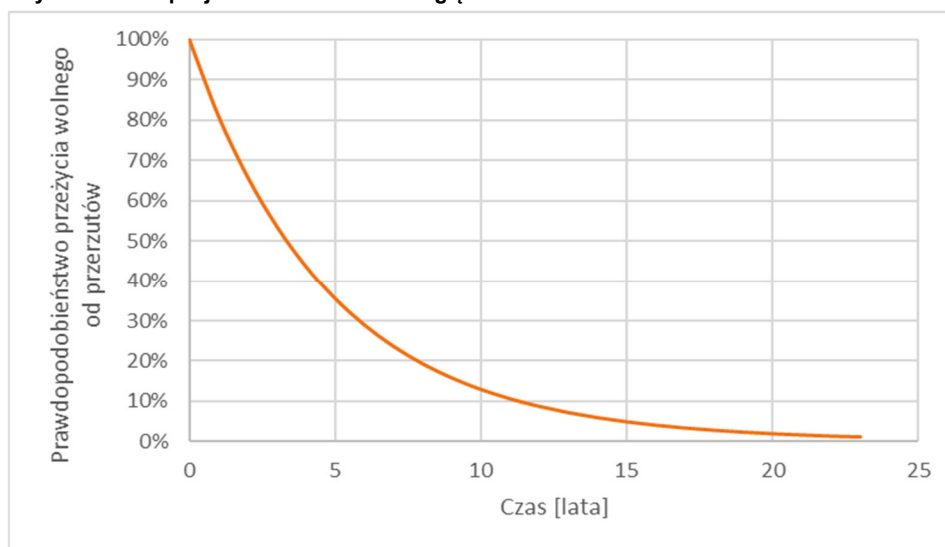
Tabela 6.
Odsetek pacjentów bez przerzutów w chwili diagnozy CRPC

Publikacja	Liczba pacjentów zdiagnozowanych z CRPC	Odsetek pacjentów bez przerzutów w chwili diagnozy CRPC
Xie 2019 [13]	823	34,0%
Sourbeer 2015 [14]	992	27,1%
Westgeest 2018 [15]	1524	14,1%
Średnia ważona		22,9%

Przeżycie wolne od przerzutów dla pacjentów z nmCRPC

W analizie uwzględniono zarówno pacjentów, u których nmCRPC zdiagnozowane zostanie w latach objętych horyzontem czasowym analizy (2021-2022), jak również pacjentów, u których nmCRPC zdiagnozowane zostało w latach wcześniejszych. W przypadku drugiej ze wskazanych grup pacjentów, w celu oszacowania, jaka część z nich pozostanie wolna od przerzutów i będzie kwalifikować się do proponowanego PL w latach 2021-2022, uwzględniono dane dotyczące przeżycia wolnego od przerzutów (MFS).

Parametryczne krzywe MFS zostały wyznaczone na podstawie danych z badań Nguyen-Nielsen 2015 [16] i Moreira 2016 [17] (szczegóły w aneksie – rozdział A.4.2.3). Na poniższym wykresie przedstawiono uwzględnioną w analizie krzywą MFS wyznaczoną jako średnia z krzywych z obydwu badań.

Wykres 1.**Uśredniona krzywa MFS dla pacjentów z nmCRPC uwzględniona w analizie****Pozostałe parametry**

Częstość występowania wysokiego ryzyka przerzutów, zgodnie z zapisami proponowanego PL, tj. PSADT (czas podwojonego stężenia PSA, ang. *PSA doubling time*) < 10 miesięcy wśród pacjentów z nmCRPC oszacowano na podstawie danych z publikacji Hernandez 2015 [18] oraz Howard 2017 [19].

Tabela 7.**Odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT < 10 miesięcy) wśród pacjentów z nmCRPC**

Źródło danych	Liczba pacjentów	Wartość
Hernandez 2015 [18]	1188	65,32%
Howard 2017 [19]	441	39,34% ^a
Średnia ważona		58,29%

a) oszacowanie na podstawie dostępnych danych (szczegóły w aneksie – rozdz. A.4.2.5)

Nie zidentyfikowano danych dotyczących odsetka pacjentów z wynikiem 0-1 w skali ECOG wśród pacjentów z nmCRPC i wysokim ryzykiem przerzutów. Zidentyfikowano natomiast dane w grupie pacjentów z nmCRPC ogółem. Na potrzeby analizy założono, że w przypadku podgrupy pacjentów z wysokim ryzykiem przerzutów wspomniany odsetek będzie nie wyższy niż wartość tego odsetka wśród ogółu pacjentów z nmCRPC. Odsetek został wyznaczony na podstawie danych z publikacji Shah 2019 [20] i wyniósł 80,82% (szczegóły w aneksie – rozdz. A.4.2.6).

Sposób kompilacji parametrów w celu oszacowania wielkości populacji docelowej

W poniższej tabeli zestawiono parametry wykorzystane w oszacowaniu liczebności populacji docelowej.

Tabela 8
Zestawienie parametrów oszacowań liczebności populacji docelowej

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba nowych pacjentów z PC w Polsce w latach 1999-2022	5888-31 508 (Tabela 3)	KRN, MPZ + obliczenia własne
Częstość występowania CRPC	24,7% / 28,3% ^a	Aly 2020 + obliczenia własne / Hirst 2012 ^a
Odsetek nmCRPC w chwili diagnozy CRPC	22,9%	Xie 2019, Sourbeer 2015, Westgeest 2018
Przeżycie wolne od przerzutów (MFS) dla pacjentów z nmCRPC	81-85% (rocznie)	Nielsen 2015, Moreira 2016
Odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem przerzutów (PSADT < 10 miesięcy)	58,39%	Hernandez 2015, Howard 2017
Odsetek pacjentów w stanie sprawności 0-1 w skali ECOG	80,82%	Shah 2019

a) analiza podstawowa / analiza wrażliwości

Dodatkowo zidentyfikowano abstrakt konferencyjny Marteau 2014 [21], prezentujący wyniki badania oceniającego częstość występowania mCRPC (i przy okazji nmCRPC) w ośmiu państwach europejskich (w tym w Polsce) i w Australii. W badaniu skompilowano:

- dane z rejestrów narodowych i literatury w celu zidentyfikowania najaktualniejszych danych dotyczących zapadalności PC;
- wyniki ankiet przeprowadzonych wśród onkologów i urologów na temat leczonych przez nich pacjentów z PC (w przypadku Polski dane zebrano łącznie od 60 lekarzy, którzy dostarczyli danych na temat 475 pacjentów z PC ogółem i 248 pacjentów z CRPC).

Raportowana w badaniu częstość występowania CRPC w Polsce wyniosła 25% (w odniesieniu do liczby pacjentów diagnozowanych z PC), natomiast odsetek pacjentów bez przerzutów w chwili diagnozy CRPC - 19%. Przedstawione wartości są zbliżone do wartości oszacowanych na potrzeby niniejszej analizy (odpowiednio 24,7% i 22,9%), i jednocześnie nie zostały uwzględnione w analizie ze względu na formę omawianego badania (ankieta) oraz brak szczegółowych danych dotyczących metodyki badania (dostępny wyłącznie abstrakt konferencyjny).

W kolejnej tabeli przedstawiono uzyskane wyniki oszacowań liczebności populacji docelowej. W pierwszym roku analizy uwzględnieni zostali zarówno pacjenci, u których nmCRPC zdiagnozowano w latach poprzedzających horyzont czasowy analizy, którzy nadal pozostają w stanie nmCRPC w tym roku analizy (przeżycie wolne od przerzutów u tych pacjentów w kolejnych latach od diagnozy nmCRPC aż do roku 2021 modelowane jest z uwzględnieniem krzywej MFS), jak i pacjenci zdiagnozowani z nmCRPC w danym roku analizy. W drugim roku analizy uwzględnieni zostali wyłącznie pacjenci, u których nmCRPC wykryto w tym roku.

Tabela 9.
Liczebność populacji docelowej – wyniki oszacowań

Parametr	2021	2022
Wariant podstawowy		
Liczebność populacji docelowej, w tym:	3036	772
Pacjenci zdiagnozowani z nmCRPC w latach wcześniejszych	2305	-
Pacjenci zdiagnozowani z nmCRPC w danym roku	731	772

Alternatywne oszacowanie wielkości populacji docelowej

Liczebność populacji docelowej w wariantcie alternatywnym została wyznaczona w oparciu o dane dotyczące liczebności populacji docelowej dla APA w Niemczech, zdefiniowanej jako pacjenci z nmCRPC i wysokim ryzykiem przerzutów.

Przedstawiona w odnalezionym dokumencie [4] liczebność populacji docelowej dla APA wynosi 810–1180 pacjentów. Na potrzeby niniejszej analizy maksymalną ze wskazanych wartości (1180 osób) odniesiono do liczby pacjentów diagnozowanych rocznie z PC w Niemczech – 62 641 osób wg danych GLOBOCAN za 2018 r. [22], a uzyskaną wartość (1,9%) przemnożono przez liczbę pacjentów diagnozowanych z PC w Polsce w latach 2021-2022, uzyskując oszacowanie liczebności populacji docelowej niniejszej analizy we wspomnianych latach.

Wykorzystując wspomniane dane do oszacowania liczebności populacji docelowej należy mieć na uwadze różnice pomiędzy Polską i Niemcami w zakresie:

- częstości stosowania ADT wśród pacjentów z PC – wg danych z publikacji Liede 2016 [11] w Polsce ADT stosuje 78,6% pacjentów (62,0% ciągłą ADT), a w Niemczech – 44,2% (35,6% ciągłą ADT); w związku z tym częstość występowania nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów w Polsce wśród pacjentów diagnozowanych z PC może być wyższa niż w przypadku Niemiec;
- trendu zapadalności / diagnozowania PC – dane z badania Culp 2020 [12] wskazują na trend spadkowy zapadalności na PC w Niemczech (na podstawie danych z lat 2003-2012), podczas gdy zapadalność PC w Polsce rośnie; istotną część pacjentów z populacji docelowej stanowią pacjenci, u których PC zdiagnozowano w latach wcześniejszych względem roku diagnozy CRPC; tym samym zastosowanie poszczególnych odsetków do danych dotyczących zapadalności PC w Polsce w latach 2021-2022 może prowadzić do przeszacowania liczebności populacji docelowej.

Reasumując, występują czynniki, które mogą wpływać zarówno na przeszacowanie, jak i niedoszacowanie liczebności populacji docelowej w Polsce w rozważanym wariantcie oszacowań, jednak wypadkowy wpływ tych czynników na wyniki oszacowań jest trudny do określenia.

Tabela 10.
Liczebność populacji docelowej – wariant minimalny (na podstawie danych niemieckich)

Parametr	2021	2022
Liczba pacjentów zdiagnozowanych z PC	29 989	31 508
Częstość występowania nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów	1,9%	
Liczebność populacji docelowej	565	594

2.5.2. Podsumowanie

Zestawienie wszystkich wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w analizie zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Liczebność populacji docelowej – dane uwzględnione w analizie

Wariant	2021	2022
Analiza podstawowa	3036	772
Analiza wrażliwości – wariant A1	565	594

2.6. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej

Przedmiotem niniejszej analizy jest ocena skutków wprowadzenia refundacji DAR w zdefiniowanej populacji docelowej dla budżetu NFZ. W celu dokonania tej oceny konieczne jest uwzględnienie aktualnej sytuacji refundacyjnej interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, jak również przewidywać co do tej sytuacji w najbliższym czasie. Aktualnie wyłącznie ADT jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej.

Z końcem 2019 roku AOTMiT dokonała oceny analiz przedłożonych w ramach wniosku o refundację dla preparatu Erleada (APA, apalutamid), będącego podobnie jak DAR niesteroidowym antyandrogenem II generacji, stosowanym w terapii dodanej do ADT we wskazaniu odpowiadającym populacji docelowej niniejszej analizy. W wyniku przeprowadzonej oceny Prezes AOTMiT zarekomendował objęcie leku refundacją pod warunkiem połączenia wnioskowanego programu lekowego dla APA z funkcjonującym już programem lekowym dla enzalutamidu (ENZ) oraz obniżenia kosztów leku. Pomimo pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT na dzień złożenia wniosku dla preparatu Nubeqa® nie jest pewne, czy i jeśli tak, to kiedy preparat Erleada® zostanie objęty refundacją w rozważanym wskazaniu. Jednocześnie, biorąc pod uwagę wspólne wskazanie refundacyjne, zbliżony mechanizm działania, a także najpewniej efektywność DAR i APA, prawdopodobne jest, że wprowadzenie refundacji tych leków będzie rozpatrywane równolegle.

Z tego względu z perspektywy NFZ w chwili obecnej kluczowe wydaje się ustalenie konsekwencji finansowych związanych z wprowadzeniem refundacji obydwu leków w porównaniu z utrzymaniem

obecnej sytuacji refundacyjnej leczenia w populacji docelowej. W związku z tym w analizie dokonano oceny wpływu na wydatki płatnika publicznego decyzji o równoległym objęciu refundacją DAR i APA względem dalszego braku refundacji tych leków.

Równolegle w analizie dokonano oceny wpływu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych DAR, którego dotyczy niniejsza analiza, dodanego do ADT w populacji docelowej na wydatki płatnika publicznego względem braku refundacji DAR i APA. Jest to wariant odpowiadający bezpośrednio problemowi decyzyjnemu, będącemu przedmiotem niniejszej analizy, jednak w świetle opisanych wyżej uwarunkowań wydaje się, że nie uwzględnia on szerszego kontekstu sytuacji refundacyjnej w populacji docelowej analizy (tj. prawdopodobnej refundacji APA wraz z DAR), i tym samym może nie w pełni odzwierciedlać konsekwencje prawdopodobnie podjętych w przyszłości decyzji refundacyjnych.

Wyniki całkowite analizy w zależności od tego, czy ocenie podlegał wpływ decyzji o równoległym objęciu refundacją DAR i APA czy decyzji o objęciu refundacją wyłącznie DAR, są zbliżone, a w wybranych elementach jednakowe (wielkość populacji docelowej, wyniki w scenariuszu istniejącym), dlatego wyniki oceny decyzji o objęciu refundacją w populacji docelowej wyłącznie DAR przedstawiono szczegółowo w aneksie (A.3).

W ramach analizy wrażliwości (wariant B1) testowano także wpływ na wyniki analizy założenia o objęciu refundacją APA w kolejnych latach analizy (w scenariuszu istniejącym i nowym) niezależnie od refundacji DAR. Wariant ten odpowiada stanowi, w którym DAR wprowadzany jest do refundacji w sytuacji, gdy APA jest już refundowany. W wariacie tym wydatki związane z APA uwzględnione są już w scenariuszu istniejącym, a w scenariuszu nowym DAR przejmuje częściowo udziały APA. Jest to wariant realny, jednak nieodpowiadający w pełni bieżącemu problemowi decyzyjnemu (obecnie ani DAR, ani APA nie są refundowane).

2.6.1. Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym, zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w analizie problemu decyzyjnego [1], przyjęto, iż w populacji docelowej stosowana będzie ADT, w postaci terapii agonistami/antagonistami LHRH. W związku z tym, przyjęto 100% rozpowszechnienie terapii ADT w scenariuszu istniejącym.

Dodatkowo, biorąc pod uwagę pozytywną rekomendację prezesa AOTMiT w sprawie refundacji preparatu Erleada w populacji pacjentów z nmCRPC i wysokim ryzykiem przerzutów [23] rozważono wariant, w którym w scenariuszu istniejącym obok ADT założono refundację APA w populacji docelowej analizy (wariant B1). W wariacie tym przyjęto, że rozpowszechnienie APA w scenariuszu istniejącym będzie równe łącznemu rozpowszechnieniu DAR i APA zakładanemu w analizie w scenariuszu nowym (szczegóły poniżej).

2.6.2. Scenariusz nowy

Ponieważ mało prawdopodobnym jest, aby pacjenci zdiagnozowani z nmCRPC w latach poprzedzających horyzont czasowy analizy w tak dużej liczbie mogli być kwalifikowani do leczenia DAR już w pierwszym roku analizy (oszacowaną liczebność populacji docelowej przedstawiono w Tabeli 9), założono, że będą oni rozpatrywani do włączenia do proponowanego PL (o ile nadal będą spełniać kryteria włączenia do niego) stopniowo w okresie 2 lat horyzontu czasowego analizy (po 50% w każdym roku). W konsekwencji w odniesieniu do grupy pacjentów zdiagnozowanych z nmCRPC w latach poprzedzających rok 2021, którzy będą kwalifikowani do leczenia DAR w drugim roku analizy, zastosowano roczne prawdopodobieństwo MFS na poziomie 83% (średnia wartość roczna z poszczególnych lat od diagnozy nmCRPC) odzwierciedlające odsetek pacjentów, którzy nadal będą spełniali kryteria kwalifikacji do PL w tym czasie. Z uwagi na sposób wyznaczenia liczebności populacji docelowej w wariantach A1 analizy wrażliwości, tj. bez rozróżniania pacjentów w zależności od momentu diagnozy nmCRPC, w obliczeniach dla tego wariantu nie uwzględniono opisanej korekty.

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów rozpatrywanych do zakwalifikowania do proponowanego PL w kolejnych latach analizy, tj. liczbę pacjentów, do których odnoszone jest rozpowszechnienie terapii DAR + ADT oraz APA +ADT.

Tabela 12.
Liczebność populacji docelowej – liczba pacjentów rozpatrywanych do zakwalifikowania do proponowanego PL

Parametr	2021	2022
Analiza podstawowa	1 884	1 729
Analiza wrażliwości (wariant A1)	565	594

Rozpowszechnienie DAR lub APA w populacji docelowej w analizie podstawowej ustalono w oparciu o opinie ekspertów. [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości rozważono wariant minimalny i maksymalny liczby pacjentów stosujących DAR lub APA:

- w wariantach minimalnym założono, że liczba pacjentów stosujących DAR lub APA będzie równa liczebności populacji docelowej wyznaczonej w oparciu o dane niemieckie (szczegóły w rozdziale 2.5) (wariant A1),
- w wariantach maksymalnym założono, że DAR lub APA będą stosowane u 1000 pacjentów już w pierwszym roku ich refundacji (wariant A2).

Informacje dotyczące prognozowanej liczby pacjentów, u których zastosowany będzie APA w przypadku wprowadzenia jego refundacji w Polsce (w populacji pacjentów z nmCRPC i wysokim

ryzykiem przerzutów), przedstawiono także w rekomendacji nr 22/2020 z dnia 12 marca 2020 r. Prezesa AOTMiT: 1363, 391, 394, 398, 401 osób w kolejnych latach 5-letniego horyzontu czasowego. Biorąc pod uwagę powyższe, dodatkowo uwzględniono wariant analizy wrażliwości, w którym liczba pacjentów stosujących DAR lub APA w populacji docelowej analizy odpowiada wartościom zaprezentowanym we wspomnianym dokumencie – 1363 i 391 pacjentów, odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji (wariant A3).

W ramach oceny wpływu na wydatki płatnika publicznego decyzji o równoległym objęciu refundacją DAR i APA założono, że w scenariuszu nowym zarówno DAR + ADT, jak i APA + ADT będą refundowane w populacji docelowej z równymi udziałami (po 50% wśród pacjentów stosujących DAR lub APA).

W przypadku oceny wpływu decyzji o objęciu refundacją wyłącznie DAR w populacji docelowej analizy założono, że w scenariuszu nowym udziały DAR w populacji chorych leczonych DAR lub APA wynoszą 100%.

W wariantcie B1 założono, że refundacja APA zostanie wprowadzona wcześniej niż refundacja DAR, i tym samym APA będzie finansowany ze środków publicznych już w scenariuszu istniejącym. ██████████

W poniższej tabeli zestawiono założenia poszczególnych wariantów analizy. Przedstawiono wprost liczby pacjentów stosujących poszczególne leki, wynikające z przyjętych założeń. W pliku obliczeniowym uwzględnione są dodatkowo wartości procentowe rozpowszechnienia (parametry techniczne), które po odniesieniu do liczebności populacji docelowej (Tabela 12) pozwalają uzyskać wskazane liczby pacjentów.

Tabela 13.
Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym – założenia analizy

Terapia	Refundacja DAR i APA		Refundacja wyłącznie DAR	
	2021	2022	2021	2022
Wariant podstawowy				
DAR + ADT	████	████	████	████
APA +ADT	████	████	█	█
ADT	████	████	████	████
Wariant A1				
DAR + ADT	████	████	████	████
APA +ADT	████	████	█	█
ADT	█	█	█	█

Terapia	Refundacja DAR i APA		Refundacja wyłącznie DAR	
	2021	2022	2021	2022
Wariant A2				
DAR + ADT	■	■	■	■
APA +ADT	■	■	■	■
ADT	■	■	■	■
Wariant A3				
DAR + ADT	■	■	■	■
APA +ADT	■	■	■	■
ADT	■	■	■	■
Wariant B1				
DAR + ADT	■	■		
APA +ADT	■	■		■
ADT	■	■		

2.7. Modelowanie przebiegu leczenia

Modelowanie przebiegu leczenia u pacjentów z populacji docelowej przeprowadzono z wykorzystaniem wyników analizy ekonomicznej w zakresie odsetków pacjentów kontynuujących leczenie DAR + ADT i APA+ADT oraz odsetków pacjentów pozostających w stanach: nmCRPC, mCRPC oraz zgon, w kolejnych cyklach modelu w okresie 2 lat od rozpoczęcia leczenia.

W ramach analizy ekonomicznej w oparciu o dane z badania ARAMIS oszacowano rozkład pacjentów między wyróżnione stany zdrowia w kolejnych cyklach modelu dla terapii z zastosowaniem DAR + ADT oraz placebo + ADT, natomiast w przypadku terapii APA + ADT wykorzystano dane z badania SPARTAN. Podobnie jak w analizie ekonomicznej założono, że efekty otrzymane w ramieniu placebo + ADT będą odzwierciedlać efekty kliniczne terapii ADT osiągnane w rzeczywistej praktyce klinicznej. Ponieważ badania ARAMIS i SPARTAN cechują się heterogenicznością, w celu podkreślenia różnic między badaniami w wariantach C1 rozkład pacjentów między wyróżnione stany zdrowia dla terapii ADT określono w oparciu o dane z badania SPARTAN.

Szczegółowe dane wykorzystane w tej części analizy zamieszczono w pliku obliczeniowym analizy BIA na arkuszu „Efektywności”.

Uwzględnione dane zostały wykorzystane w analizie w następujący sposób:

- odsetki pacjentów kontynuujących leczenie DAR + ADT i APA+ADT – posłużyły do wyznaczenia kosztów terapii, podania leków i monitorowania aktywnego leczenia tymi interwencjami,
- odsetki pacjentów w stanie nmCRPC i mCRPC – posłużyły do wyznaczenia kosztów terapii, podania leków i monitorowania aktywnego leczenia z zastosowaniem ADT,

- odsetki pacjentów wchodzących do stanu mCRPC – posłużyły do wyznaczenia kosztów kwalifikacji do leczenia po progresji choroby,
- odsetki pacjentów w stanie mCRPC – posłużyły do wyznaczenia kosztów monitorowania po zakończeniu terapii kolejnymi liniami oraz kosztów związanych z opieką terminalną.
- koszty kwalifikacji do proponowanego PL oraz leczenia zdarzeń niepożądanych naliczono w pierwszym cyklu obliczeń wszystkim pacjentom leczonym daną interwencją.

2.8. Koszty

2.8.1. Koszty leków

2.8.1.1. Koszty darolutamidu i kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
- podobnej skuteczności”.

Darolutamid nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych.

W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Nubeqa® zgodnie z obecną praktyką utworzona zostanie nowa, odrębna grupa limitowa dla tego leku w ramach części B listy leków refundowanych (programy lekowe).

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

Tabela 14.
Koszt preparatu Nubeqa®

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

Koszt terapii DAR naliczany jest proporcjonalnie do czasu trwania terapii w oparciu o krzywą ToT.

2.8.1.2. Koszty ADT

Koszty terapii ADT zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. Nie odnaleziono informacji o realnych cenach leków poprzez odnalezienie danych z przetargów na zakup leków. W związku z tym ceny zostały wyznaczone w oparciu o wykaz leków refundowanych (WLR). Szczegółowy opis ich oszacowania przedstawiono w dokumencie źródłowym. Koszty terapii ADT dodanej do terapii DAR oraz stosowanej w ramieniu ADT przed wystąpieniem przerzutów naliczane są zgodnie z krzywą MFS. Po wystąpieniu przerzutów koszty związane z leczeniem ADT naliczane są zgodnie z krzywą PPS.

W poniższej tabeli zestawiono koszty ADT ponoszone w 28-dniowym cyklu.

Tabela 15.
28-dniowy koszt ADT uwzględniony w analizie

Substancja	Koszt NFZ
ADT – pierwszy cykl	198,40 zł
ADT – kolejne cykle	180,19 zł

2.8.2. Pozostałe kategorie kosztowe

Pozostałe dane kosztowe w niniejszej analizie zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej. Szczegółowy opis oszacowania kategorii kosztowych przedstawiono w dokumencie źródłowym. W analizie przyjęto, że rok ma 13 28-dniowych cykli. W tabeli poniżej zestawione zostały koszty wykorzystane w obliczeniach.

Tabela 16.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Interwencja	Koszt	Opis
Koszty podania leków na cykl		
DAR + ADT	0 zł	Brak dodatkowych kosztów związanych z podaniem, leki w postaci tabletek wydawane są pacjentom w trakcie wizyt monitorujących
ADT	61,89 zł	Średni koszt podania ADT, uwzględnia udziały poszczególnych substancji
Koszty monitorowania terapii na cykl		
DAR + ADT	211,43 zł	Koszt kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii wyznaczony na podstawie rocznego ryczałtu za diagnostykę w PL B.56
ADT	81,17 zł	Koszt monitorowania terapii ADT oraz w stanie nmCRPC w ramieniu DAR + ADT (w okresie po zakończeniu terapii DAR + ADT zgodnie z krzywą ToT do wystąpienia przerzutów)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		
DAR + ADT	235,68 zł	

Interwencja	Koszt	Opis
ADT	172,02 zł	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4. oraz objawowych zdarzeń kostnych naliczany w pierwszym cyklu modelu wszystkim pacjentom
Koszty leczenia po progresji na cykl		
DAR + ADT	Terapia	Przetargi: 4 734,75 zł WLR: 8 300,62 zł
	Podanie	53,51 zł
	Monitorowanie	216,17 zł
ADT	Terapia	Przetargi: 4 796,38 zł WLR: 8 413,28 zł
	Podanie	53,26 zł
	Monitorowanie	215,84 zł
Koszty monitorowania po progresji na cykl		
Wszystkie analizowane schematy	124,37 zł	Koszty monitorowania pacjentów, u których wystąpiły przerzuty i nie są już naliczane u nich koszty kolejnych linii (bez aktywnego leczenia)
Koszty opieki terminalnej na 3 cykle		
Wszystkie analizowane schematy	10 423,26 zł	3-miesięczny koszt opieki terminalnej obejmujący aktywne leczenie paliatywne z zastosowaniem cyklofosfamidu, opiekę w hospicjum oraz leczenie objawowe z zastosowaniem preparatów przeciwbólowych i bisfosfonianów

W opcji podstawowej ceny leków dostępnych w ramach programów lekowych oraz katalogu chemioterapii przyjęto na podstawie danych z przetargów. W analizie wrażliwości (wariant D1) uwzględniono ceny zgodnie z wykazem leków refundowanych (WLR). Jest to wariant minimalny analizy ekonomicznej, rozumiany jako wariant tej analizy w 2-letnim horyzoncie, przy którym uzyskano minimalną różnicę w wydatkach całkowitych między DAR + ADT/APA + ADT a ADT.

W analizie ekonomicznej w ramach analizy wrażliwości uwzględniono rozpowszechnienie terapii stosowanych po progresji z badania ARAMIS. Jest to wariant maksymalny analizy ekonomicznej, rozumiany jako wariant tej analizy 2-letnim horyzoncie, przy którym uzyskano maksymalną różnicę w wydatkach całkowitych między DAR + ADT/APA + ADT a ADT. Koszty leczenia po progresji w tym wariantcie uwzględniono w analizie BIA jako wariant E1 analizy wrażliwości.

W analizie podstawowej modelowanie przepływu pacjentów uwzględniono w oparciu o badanie ARAMIS dla schematów DAR +ADT oraz ADT, natomiast dla terapii APA + ADT na podstawie badania SPARTAN. Jak wspomniano wcześniej, badania ARAMIS i SPARTAN cechują się heterogenicznością, i w związku z tym w celu podkreślenia różnic między badaniami w wariantcie C1 uwzględniono dla ADT koszty wyznaczone przy wykorzystaniu danych z badania SPARTAN.

Tabela 17.
Koszty związane z terapią APA + ADT i ADT – dane z badania SPARTAN

Kategoria	APA + ADT	ADT (SPARTAN)
Koszty naliczane co cykl		
Koszty leków	APA	13 982,06 zł
	ADT – pierwszy cykl	198,40 zł
	ADT – kolejne cykle	180,19 zł
Koszty podania leków	APA	0,00 zł
	ADT	61,89 zł
Koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii	211,43 zł	81,17 zł
Koszty leczenia po progresji choroby	Terapia	4840,55 zł
	Podanie	52,91 zł
	Monitorowanie	215,65 zł
Koszt monitorowania po progresji	124,37 zł	
Koszty naliczane jednorazowo		
Koszty leczenia działań niepożądanych	SSEs	4,69 zł
	AEs	899,48 zł
Koszty opieki terminalnej	10 423,26 zł	

SSEs – Objawowe zdarzenia kostne (Symptomatic Skeletal Events); AEs - Zdarzenia niepożądane (Adverse Events)

2.9. Obliczenia

W ramach analizy BIA dla kolejnych lat analizy przeprowadzono następujące kalkulacje oparte na założeniach i danych przedstawionych we wcześniejszych rozdziałach niniejszego opracowania:

- w analizie przyjęto, że rok obejmuje 13 cykli po 28 dni,
- wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych zaczerpniętych z MPZ, KRN i danych literaturowych z wyróżnieniem liczby pacjentów zdiagnozowanych z nmCRPC w latach 2021-2022 (tj. kolejnych latach analizy) oraz w latach wcześniejszych (którzy w latach 2021-2022 będą spełniać kryteria kwalifikacji do populacji docelowej),
- udziały poszczególnych schematów terapeutycznych w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym, tj. w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji leku Nubeqa® w ramach proponowanego programu lekowego, określono na podstawie opinii ekspertów,
- przyjęto, że w kolejnych 28-dniowych cyklach roku jednakowe liczby pacjentów będą kwalifikowane do leczenia poszczególnymi schematami terapeutycznymi tak, aby do końca roku wszyscy pacjenci rozpoczęli odpowiednie leczenie (zgodnie z założonym rozpowszechnieniem tych schematów, patrz rozdz. 2.6),

- pacjentom naliczono koszty odpowiednich terapii, ich podania i monitorowania leczenia w kolejnych cyklach analizy przy uwzględnieniu odsetków pacjentów kontynuujących leczenie w tych cyklach określonych na podstawie wyników analizy ekonomicznej,
- wydatki związane z leczeniem po progresji występujące w horyzoncie czasowym analizy oszacowano z uwzględnieniem całkowitego kosztu terapii podzielonego przez średni czas trwania terapii w kolejnej linii, zaczerpniętego z analizy ekonomicznej, przy uwzględnieniu odsetków pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych poszczególnych terapii naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu wszystkim pacjentom z uwzględnieniem częstości występowania poszczególnych zdarzeń,
- pacjentom, u których wystąpił zgon z powodu nmCRPC, naliczono jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnich 3 miesiącach życia.

2.10. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: liczba pacjentów kwalifikowanych do terapii DAR (również APA),
- wariant B: refundacja / brak refundacji APA w scenariuszu istniejącym,
- wariant C1: efektywność terapii ADT zaczerpnięta z badania SPARTAN,
- parametry kosztowe:
 - wariant D1: źródło cen leków stosowanych po progresji,
 - wariant E1: źródło udziałów terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia (w stanie mCRPC).

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczano prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Aneks A.1). Ponadto w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

2.11. Podsumowanie założeń analizy

W poniższej tabeli (Tabela 18) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 18.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z PC	KRN, MPZ 2015, MPZ 2018	[5–7]
	Częstość występowania CRPC	Aly 2020	[9]
	Odsetek pacjentów bez przerzutów w chwili diagnozy CRPC	Xie 2019, Sourbeer 2015, Westgeest 2018	[13–15]
	Przeżycie wolne od przerzutów dla pacjentów z nmCRPC	Nguyen-Nielsen 2015, Moreira 2016	[16, 17]
	Odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów	Hernandez 2015, Howard 2017	[18, 19]
	Odsetek pacjentów w stanie sprawności 0-1 wg ECOG	Shah 2019	[20]
	Alternatywne oszacowanie wiekości populacji docelowej	Niemiecka agencja HTA, GLOBOCAN 2018	[4, 22]
Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym	Założenie własne poparte analizą problemu decyzyjnego	[1]
	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym	Opinia ekspertów	[25–27]
Zużycie zasobów	Modelowanie przepływu pacjentów	Analiza ekonomiczna	[28]
Koszty	DAR	Dane Wnioskodawcy	-
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna	[28]

3. Wyniki analizy

Wyniki analizy w zależności od tego, czy ocenie podlegał wpływ decyzji o równoległym objęciu refundacją DAR i APA czy decyzji o objęciu refundacją wyłącznie DAR, są zbliżone, a wybranych elementach jednakowe (wielkość populacji docelowej, wyniki w scenariuszu istniejącym), dlatego wyniki oceny decyzji o objęciu refundacją w populacji docelowej wyłącznie DAR przedstawiono szczegółowo w aneksie (A.3). W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki przy założeniu jednoczesnego wprowadzenia refundacji DAR i APA.

3.1. Populacja docelowa

Tabela 19.
Liczebność populacji docelowej – wyniki oszacowań

Parametr	2021	2022

3.2. Wydatki w scenariuszu istniejącym

3.3. Wydatki w scenariuszu nowym

Tabela 21.

3.4. Wydatki inkrementalne

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 22.

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

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 23.

Liczba pacjentów	2021	2022
[REDACTED]		
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]

a) w tym pacjenci zdiagnozowani z nmCRPC w latach wcześniejszych

Tabela 24.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – wydatki płatnika publicznego, refundacja DAR i APA

Kategoria	2021	2022
Scenariusz istniejący (z uwzględnieniem RSS)	10,09 mln zł	53,87 mln zł
██	████████	████████
██	████████	████████

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Darolutamid podawany jest w formie doustnej. Jego podanie nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) i nie generuje dodatkowych kosztów (stosowany jest przez pacjenta samodzielnie).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania DAR ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię raka gruczołu krokowego. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie raka gruczołu krokowego będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Nubeqa® u pacjentów z populacji docelowej.

Podjęcie decyzji o finansowaniu Nubeqa® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu Nubeqa® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie produktu Nubeqa® w populacji dorosłych mężczyzn z nmCRPC.

Tabela 25.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Nubeqa® ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej nie wyróżniono podgrup pacjentów
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak zidentyfikowanych grup
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie darolutamidu pozwoli zapewnić równy dostęp do skutecznego leczenia dla wszystkich potrzebujących pacjentów.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Ze względu na wyższą skuteczność niż alternatywne technologie wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewie kie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.

5. Podsumowanie i wnioski

Populacja

[Redacted text]

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie ponosi wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Nubeqa® (ani z finansowaniem produktu Erleada®) w populacji docelowej analizy.

Prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego w populacji docelowej wyniosą w latach 2021-2022 około 10,09 mln zł oraz 53,87 mln zł.

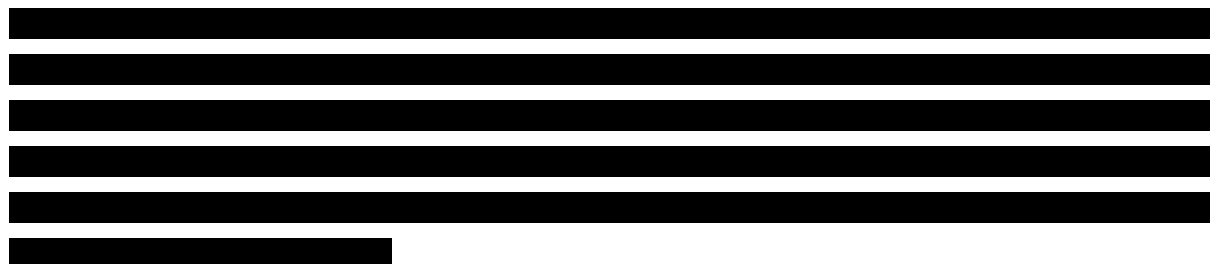
Scenariusz nowy

[Redacted text]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text]

Wnioski



Obecnie w warunkach polskich pacjenci z nmCRPC nie mają dostępu do antyandrogenów II generacji, dlatego pozostaje im kontynuowanie ADT w połączeniu z aktywną obserwacją, a zmiana postępowania następuje dopiero w chwili wystąpienia przerzutów. Skuteczna terapia może jednak zapobiec progresji do stadium przerzutowego i istotnie poprawić rokowania pacjenta. Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępu do opcji terapeutycznych umożliwiających wydłużenie okresu przeżycia bez rozwoju choroby przerzutowej, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, w szczególności u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji DAR w ramach programu lekowego będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tej grupy chorych.

6. Ograniczenia

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, wykorzystano dane z raportów KRN, MPZ oraz zagranicznych badań epidemiologicznych. Uwzględnione dane posiadają pewne ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wyniki analizy. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii ekspertów. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- W związku z wykorzystaniem w analizie BIA wyników analizy ekonomicznej ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy BIA.
- W przypadku pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani z nmCRPC przed 2021 rokiem i otrzymają terapię DAR w drugim roku analizy, nie uwzględniono kosztów ADT w 1. roku analizy (również w scenariuszu istniejącym).
- Nie dysponowano danymi dotyczącymi ceny APA obowiązującej w warunkach polskich, a porównanie pośrednie DAR + ADT vs APA + ADT cechuje się niską wiarygodnością. W związku z tym założenia dotyczące schematu APA + ADT są niepewne.
- W analizie przyjęto, że rok ma 364 dni (13 cykli 28-dniowych), co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

7. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych darolutamidu (DAR, preparat Nubeqa®) dodanego do terapii deprywacji androgenów (ADT) w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego (nmCRPC, ang. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów w ramach programu lekowego (PL) B.56 o odpowiednio zmienionych zapisach.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie ogólnodostępnych danych KRN, MPZ oraz danych literaturowych. Pomimo dołożenia wszelkich starań, aby przeprowadzone oszacowania charakteryzowały się możliwie najwyższą wiarygodnością, z uwagi na ograniczoną dostępność danych, ograniczenia odnalezionych źródeł danych oraz konieczność przyjęcia szeregu założeń w celu odzwierciedlenia kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego, uzyskane wyniki mogą odbiegać od rzeczywistości. Część parametrów oszacowano na podstawie zagranicznych danych ze względu na brak odnalezionych polskich źródeł. Tam, gdzie to było konieczne, przyjmowano konserwatywne (zawyżające wielkość populacji docelowej) założenia. Badania dotyczące częstości występowania CRPC charakteryzowały się znaczną heterogenicznością w zakresie metodyki, grupy odniesienia (liczba pacjentów z PC lub liczba pacjentów poddanych leczeniu) oraz przyjętej definicji oporności. Niemniej po zawężeniu wyłącznie do badań o zbliżonej charakterystyce ich wyniki wskazywały na częstość występowania CRPC wśród chorych leczonych ADT nieprzekraczającą 30% w 10-letnim okresie obserwacji. W analizie podstawowej uwzględniono dane z najbardziej wiarygodnego badania. W ramach analizy wrażliwości liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o alternatywne źródła danych.

Z końcem 2019 roku AOTMiT dokonała oceny analiz przedłożonych w ramach wniosku o refundację dla preparatu Erleada (APA, apalutamid), będącego podobnie jak DAR niesteroidowym antyandrogenem II generacji, stosowanego w terapii dodanej do ADT we wskazaniu odpowiadającym populacji docelowej niniejszej analizy. Wnioskowanie o efektywności terapii APA + ADT w analizach dla preparatu Erleada oparto na wynikach badania SPARTAN, uwzględnionego również w opracowanych analizach dla preparatu Nubeqa®. W wyniku przeprowadzonej oceny Prezes AOTMiT zarekomendował objęcie leku refundacją pod warunkiem połączenia wnioskowanego programu lekowego dla APA z funkcjonującym już programem lekowym dla enzalutamidu (ENZ) oraz obniżenia kosztów leczenia APA do kosztów leczenia ENZ w stadium przerzutowym CRPC.

Pomimo pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT nie jest pewne, czy i jeśli tak, to kiedy preparat Erleada® zostanie objęty refundacją w rozważanym wskazaniu. Jednocześnie biorąc pod uwagę wspólne wskazanie refundacyjne, zbliżony mechanizm działania, a także najpewniej efektywność DAR i APA, prawdopodobne jest, że wprowadzenie refundacji tych leków będzie rozpatrywane równolegle. W związku z tym w analizie porównano wydatki płatnika publicznego oszacowane w scenariuszu

nowym, w którym uwzględniono równoległe wprowadzenia refundacji preparatów Nubeqa® i Erleada® w populacji docelowej analizy oraz w scenariuszu istniejącym, w którym żaden z tych leków nie jest objęty finansowaniem ze środków publicznych. Podejście takie pozwala na ocenę wpływu refundacji niesteroidowych antyandrogenów II generacji względem utrzymania aktualnej stanu braku refundacji tego leczenia w populacji docelowej. Rozpowszechnienie DAR i APA w przypadku ich równoległej refundacji w populacji docelowej analizy określono w oparciu o opinie ekspertów.

W celu oceny wpływu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych DAR dodanego do ADT w populacji docelowej równoległe przeprowadzono obliczenia, w których porównano wydatki płatnika publicznego oszacowane w scenariuszu nowym, w którym uwzględniono wprowadzenia refundacji wyłącznie preparatu Nubeqa® w populacji docelowej analizy oraz w scenariuszu istniejącym, w którym DAR i APA nie są finansowane ze środków publicznych. W ramach analizy wrażliwości testowano także wpływ na wyniki analizy założenia o objęciu refundacją APA w kolejnych latach analizy (w scenariuszu istniejącym i nowym) niezależnie od refundacji DAR.

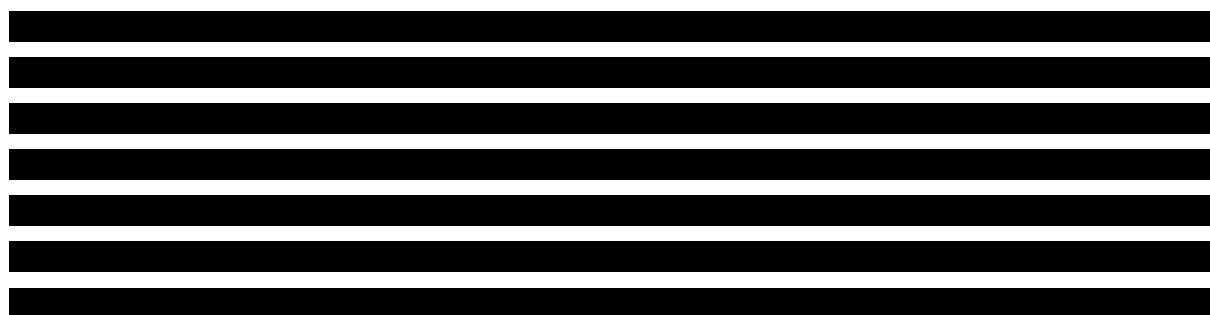
Opracowane wyniki analizy różnią się w zależności od założeń dotyczących refundacji APA (równoległe z DAR, niezależnie od DAR bądź braku refundacji).

Jednocześnie w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących schematy DAR + ADT oraz APA + ADT, a dostępne dowody naukowe dla każdego z tych schematów, cechują się znacznego stopnia heterogenicznością, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego obydwu interwencji i wnioskowania o różnicach w efektywności pomiędzy nimi. Dodatkowo nie jest znana cena APA, jaką zaproponowano w przedłożonym dla niego wniosku refundacyjnym i z jaką potencjalnie mógłby być refundowany. Wymienione czynniki sprawiają, że wydatki przypisane w opracowanej analizie BIA terapii APA+ADT należy traktować z dużą dozą ostrożności. Wyniki dla terapii APA+ADT uzyskano (zgodnie z analizą ekonomiczną) przy uwzględnieniu danych z badania SPARTAN, bez ich dostosowania. Dla szerszego obrazu przetestowano wpływ tego założenia poprzez uwzględnienie wyników porównania pośredniego dla DAR+ADT względem APA+ADT oraz efektywności ADT określonej w oparciu o badanie SPARTAN. Żaden z wariantów analizy wrażliwości uwzględniających zastosowanie APA nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy lub jego wpływ jest korzystny dla oceny DAR.

W kontekście wskazanego w rekomendacji oczekiwania zrównania kosztu terapii ENZ stosowanej w ramach obecnie obowiązującego PL B.56 i kosztu terapii APA w populacji odpowiadającej populacji docelowej niniejszej analizy warto naświetlić sytuację refundacyjną pacjentów z wymienionymi wskazaniami w Polsce. W momencie wystąpienia przerzutów u pacjentów z mCRPC stosuje się paliatywną chemioterapię (docetaksel w leczeniu pierwszej linii), leki hormonalne nowej generacji (octan abirateronu, ENZ, APA), dichlorek radu-223 i/lub radioterapię przerzutów (wszystkie w połączeniu z kontynuacją ADT). Obecnie w Polsce obowiązuje program lekowy dedykowany leczeniu mCRPC, w ramach którego finansowane są ENZ, octan abirateronu i dichlorek radu Ra-223. ENZ został włączony do ww. programu jako ostatni z tych leków. W przypadku chorych z nmCRPC, choć wytyczne praktyki


klinicznej zalecają stosowanie niesteroidowych antyandrogenów II generacji, w tym: DAR, APA lub ENZ, obecnie w Polsce żaden ze wspomnianych leków nie jest finansowany ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu. Pacjenci z nmCRPC postawieni są zatem przed koniecznością kontynuacji nieskutecznego leczenia aż do wystąpienia przerzutów. Skuteczna terapia może jednak zapobiec progresji do stadium przerzutowego i istotnie poprawić rokowania pacjenta.

Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępu do opcji terapeutycznych zdolnych do wydłużania okresu przeżycia bez rozwoju choroby przerzutowej, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, w szczególności u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji DAR w ramach programu lekowego będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tej grupy chorych.



8. Bibliografia

1. [REDACTED]
2. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (16.10.2018).
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696). <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (6.9.2017).
4. Resolution of Apalutamide. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019 https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-3907/2019-08-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-437_EN.pdf (28.5.2020).
5. Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok (19.5.2020).
6. Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii. <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/>.
7. Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii. <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/#tab-2018>.
8. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *International Journal of Clinical Practice*. 2011; 65(11):1180–1192.
9. Afshar M, Evison F, James ND, i in. Shifting paradigms in the estimation of survival for castration-resistant prostate cancer: A tertiary academic center experience. *Urologic Oncology*. 2015; 33(8):338.e1–7.
10. Aly M, Leval A, Schain F, i in. Survival in patients diagnosed with castration-resistant prostate cancer: a population-based observational study in Sweden. *Scandinavian Journal of Urology*. 2020; 54(2):115–121.
11. Liede A, Hallett DC, Hope K, i in. International survey of androgen deprivation therapy (ADT) for non-metastatic prostate cancer in 19 countries. *ESMO open*. 2016; 1(2):e000040.
12. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, i in. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *European Urology*. 2020; 77(1):38–52.
13. Xie W, Stopsack KH, Drouin SJ, i in. Association of genetic variation of the six gene prognostic model for castration-resistant prostate cancer with survival. *The Prostate*. 2019; 79(1):73–80.
14. Sourbeer KN, Howard LE, Moreira DM, i in. Practice patterns and predictors of followup imaging after a negative bone scan in men with castration resistant prostate cancer: results from the SEARCH database. *The Journal of Urology*. 2015; 193(4):1232–1238.
15. Westgeest HM, Uyl-de Groot CA, van Moorselaar RJA, i in. Differences in Trial and Real-world Populations in the Dutch Castration-resistant Prostate Cancer Registry. *European Urology Focus*. 2018; 4(5):694–701.
16. Nguyen-Nielsen M, Liede A, Maegbaek ML, i in. Survival and PSA-markers for mortality and metastasis in nonmetastatic prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Cancer Epidemiology*. 2015; 39(4):623–632.
17. Moreira DM, Howard LE, Sourbeer KN, i in. Predictors of Time to Metastasis in Castration-resistant Prostate Cancer. *Urology*. 2016; 96:171–176.
18. Hernandez RK, Cetin K, Pirolli M, i in. Estimating high-risk castration resistant prostate cancer (CRPC) using electronic health records. *The Canadian Journal of Urology*. 2015; 22(4):7858–7864.
19. Howard LE, Moreira DM, De Hoedt A, i in. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU international*. 2017; 120(5B):E80–E86.
20. Shah R, Botteman M, Waldeck R. Treatment characteristics for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer in the United States, Europe and Japan. *Future Oncology (London, England)*. 2019; 15(35):4069–4081.
21. Marteau F, Gimonet G, Gabriel S, i in. Epidemiology of Patients with Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer in Europe and Australia. *Value in Health*. 2014; 17(7):A619.
22. The Global Cancer Observatory - Germany. GLOBOCAN 2018 <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/276-germany-fact-sheets.pdf> (28.5.2020).
23. Rekomendacja nr 22/2020 z dnia 12 marca 2020r. 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)”. AOTMiT 2020 http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/297/REK/RP_22_2020_Erleada_KW.pdf.
24. Hirst CJ, Cabrera C, Kirby M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: a longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer Epidemiology*. 2012; 36(6):e349-353.
25. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Zytiga (octan abirateronu), tabletki, 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363 w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. AOTMiT

- http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/113/AWA/113_AWA_OT-4351-27_Zytiga_rak_gruczolu_krokowego_2013.04.30.pdf.
26. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Xandi (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. MAHTA Sp. z o.o. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/008/AW/008_AW_3_OT_4351_1_Xtandi_BIA_09.03.2017.pdf.
 27. IkarPro. <https://ikarpro.pl/pl/#/> (21.5.2020).
 28. 
 29. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (21.5.2020).
 30. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. <https://www.gbl.waw.pl/> (21.5.2020).
 31. Ministerstwo Zdrowia. *Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski*. 2018.
 32. Alemayehu B, Buysman E, Parry D, i in. Economic burden and healthcare utilization associated with castration-resistant prostate cancer in a commercial and Medicare Advantage US patient population. *Journal of Medical Economics*. 2010; 13(2):351–361.
 33. Cabrera C, Hirst C, Hayflinger C, i in. Comorbidity among Hormone Resistant Prostate Cancer Patients in the US. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2010; (19):1–347.
 34. Morgan C, McEwan P, Chamberlain G, i in. PCN17 CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (CRPC): A UK EPIDEMIOLOGY STUDY. *Value in Health*. 2010; 13(3):A26.
 35. Berruti A, Tucci M, Mosca A, i in. Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease. *British Journal of Cancer*. 2005; 93(6):633–638.
 36. Bianco FJ, Wood DP, Cher ML, i in. Ten-year survival after radical prostatectomy: specimen Gleason score is the predictor in organ-confined prostate cancer. *Clinical Prostate Cancer*. 2003; 1(4):242–247.
 37. Elishmereni M, Kheifetz Y, Shukrun I, i in. Predicting time to castration resistance in hormone sensitive prostate cancer by a personalization algorithm based on a mechanistic model integrating patient data. *The Prostate*. 2016; 76(1):48–57.
 38. Sternberg CN, Baskin-Bey ES, Watson M, i in. Treatment patterns and characteristics of European patients with castration-resistant prostate cancer. *BMC urology*. 2013; 13:58.
 39. Metwalli AR, Rosner IL, Cullen J, i in. Elevated alkaline phosphatase velocity strongly predicts overall survival and the risk of bone metastases in castrate-resistant prostate cancer. *Urologic Oncology*. 2014; 32(6):761–768.

9. Spis elementów

9.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2020 roku	11
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2020 roku	11
Tabela 3.	Liczba nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w Polsce w latach 1999–2022	16
Tabela 4.	Czas od rozpoczęcia ADT do CRPC – dane z badania Aly 2020.....	17
Tabela 5.	Czas od rozpoczęcia ADT do CRPC – skorygowane dane z badania Aly 2020.....	18
Tabela 6.	Odsetek pacjentów bez przerzutów w chwili diagnozy CRPC	19
Tabela 7.	Odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT < 10 miesięcy) wśród pacjentów z nmCRPC.....	20
Tabela 8.	Zestawienie parametrów oszacowań liczebności populacji docelowej	21
Tabela 9.	Liczebność populacji docelowej – wyniki oszacowań	22
Tabela 10.	Liczebność populacji docelowej – wariant minimalny (na podstawie danych niemieckich).....	23
Tabela 11.	Liczebność populacji docelowej – dane uwzględnione w analizie	23
Tabela 12.	Liczebność populacji docelowej – liczba pacjentów rozpatrywanych do zakwalifikowania do proponowanego PL	25
Tabela 13.	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym – założenia analizy.....	26
Tabela 14.	Koszt preparatu Nubeqa®.....	28
Tabela 15.	28-dniowy koszt ADT uwzględniony w analizie	29
Tabela 16.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie	29
Tabela 17.	Koszty związane z terapią APA + ADT i ADT – dane z badania SPARTAN	31
Tabela 18.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	33
Tabela 19.	Liczebność populacji docelowej – wyniki oszacowań	34
Tabela 20.	Wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS – scenariusz istniejący.....	35
Tabela 21.	Wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS– scenariusz nowy, refundacja DAR i APA	35
Tabela 22.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS, refundacja DAR i APA.....	36
Tabela 23.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa, refundacja DAR i APA	36
Tabela 24.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – wydatki płatnika publicznego, refundacja DAR i APA.....	37
Tabela 25.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Nubeqa® ze środków publicznych	38
Tabela 26.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	50
Tabela 27.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	52
Tabela 28.	Wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, refundacja DAR i APA.....	53
Tabela 29.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS – analiza wrażliwości, refundacja DAR i APA.....	53
Tabela 30.	Wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS– scenariusz istniejący.....	54
Tabela 31.	Wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS– scenariusz nowy, refundacja DAR i APA.....	54
Tabela 32.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS, refundacja DAR i APA.....	55
Tabela 33.	Wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, refundacja DAR i APA	55
Tabela 34.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS – analiza wrażliwości, refundacja DAR i APA.....	55

Tabela 35.	Liczebność populacji docelowej – wyniki oszacowań	56
Tabela 36.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie DAR + ADT – refundacja wyłącznie DAR ..	56
Tabela 37.	Wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS – scenariusz istniejący	57
Tabela 38.	Wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS– scenariusz nowy, refundacja wyłącznie DAR	57
Tabela 39.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS, refundacja wyłącznie DAR	57
Tabela 40.	Wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, refundacja wyłącznie DAR	58
Tabela 41.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS – analiza wrażliwości, refundacja wyłącznie DAR	58
Tabela 42.	Wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS– scenariusz istniejący	58
Tabela 43.	Wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS– scenariusz nowy, refundacja wyłącznie DAR	59
Tabela 44.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS, refundacja wyłącznie DAR	59
Tabela 45.	Wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, refundacja wyłącznie DAR	59
Tabela 46.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS – analiza wrażliwości, refundacja wyłącznie DAR	60
Tabela 47.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - PubMed	61
Tabela 48.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – GBL	61
Tabela 49.	Liczba nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w Polsce w latach 1999–2022	62
Tabela 50.	Publikacje raportujące częstość występowania CRPC uwzględnione w analizie danych ..	64
Tabela 51.	Publikacje raportujące częstość występowania CRPC wykluczone z analizy danych	66
Tabela 52.	Odnalezione badania raportujące częstość występowania nmCRPC w momencie zdiagnozowania oporności na kastrację	66
Tabela 53.	Badania raportujące krzywe MFS dla populacji chorych z nmCRPC	67
Tabela 54.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badań Nguyen-Nielsen 2015 [16] oraz Moreira 2016 [17]	69
Tabela 55.	Krzywe MFS dotyczące pacjentów z nmCRPC	70
Tabela 56.	Odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT < 10 miesięcy) wśród pacjentów z nmCRPC	71
Tabela 57.	Odsetek pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-1 wśród populacji z nmCRPC	72

9.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Uśredniona krzywa MFS dla pacjentów z nmCRPC uwzględniona w analizie	20
Wykres 2.	Liczba nowych rozpoznań raka gruczołu krokowego w Polsce w latach 1999-2021	63
Wykres 3.	Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe MFS dla populacji pacjentów, którzy nie otrzymali podstawowego miejscowego leczenia	67
Wykres 4.	Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe MFS dla populacji pacjentów, którzy przeszli radykalną prostatektomię w ramach podstawowego miejscowego leczenia	68
Wykres 5.	Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe MFS dla populacji pacjentów, u których 0 < PSADT ≤ 6 miesięcy	68
Wykres 6.	Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe MFS dla populacji pacjentów, u których PSADT > 6 miesięcy	69

10. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 26.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.5
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Tabela 18
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2.8.1.1
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w tym ku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik k analizy

Wymaganie	Rozdział
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5 Rozdz. 1.2.4
§ 6.4	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Rozdz. 3, A.3
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 2.8.1.1
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 8
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 8

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 27.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2021	2022	
Liczba pacjentów rozpoczynających terapię DAR / APA	Wariant A0	■	■	Rozdział 2.5
	Wariant A1	■	■	
	Wariant A2	■	■	
	Wariant A3	■	■	
Refundacja APA	Wariant B0	Jednoczesne rozpoczęcie refundacji DAR i APA (w scenariuszu nowym) ^a		Rozdział 2.6
	Wariant B1	Refundacja APA niezależnie od refundacji DAR (APA refundowany w scenariuszu istniejącym i nowym)		
Możliwość stosowania APA + ADT w populacji docelowej	Wariant C0	Modelownie przepływu pacjentów na podstawie danych z badania ARAMIS (DAR+ADT, ADT) i SPARTAN (APA+ADT)		Rozdział 2.6, Rozdział 2.7, Rozdział 2.8
	Wariant C1	Modelownie przepływu pacjentów na podstawie danych z badania ARAMIS (DAR+ADT) i SPARTAN (APA+ADT, ADT)		
Źródło danych o cenach leków	Wariant D0	Przetargi		Rozdział 2.8.2, analiza ekonomiczna [28]
	Wariant D1	WLR		
Udziały terapii stosowanych po progresji	Wariant E0	Obliczenia własne zgodnie z polską praktyką kliniczną		Rozdział 2.8.2, analiza ekonomiczna [28]
	Wariant E1	Badanie ARAMIS		

a) równolegle rozważona refundacja wyłącznie DAR (brak refundacji APA) – wyniki w rozdziale A.3

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

A.1.2. Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 28.

Wariant analizy	Wydatki na preparat Nubeqa®		Wydatki na preparat Erleada®		Wydatki całkowite	
	2021	2022	2021	2022	2021	2022
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 29.

Wariant analizy	Wydatki na preparat Nubeqa®		Wydatki na preparat Erleada®		Wydatki całkowite	
	2021	2022	2021	2022	2021	2022
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

A.1.3. Podsumowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

A.2.1. Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

A.2.2. Analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

A.3. Wyniki w przypadku refundacji wyłącznie DAR (brak refundacji APA)

A.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

A.3.1.1 Analiza podstawowa

[Redacted Table Header]

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

[Redacted Table Header]

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

[Redacted Table Header]

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

A.3.1.2 Analiza wrażliwości

[Redacted]

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

[Redacted]

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

A.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

A.3.2.1 Analiza podstawowa

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

A.3.2.2 Analiza wrażliwości

[Redacted]

■				
■				
■				
■				
■				

■				
■				
■				
■				
■				
■				

A.4. Populacja docelowa

A.4.1. Źródła danych

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej korzystano z następujących źródeł danych:

- Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN),
- mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii (MPZ),
- badania epidemiologiczne.

Omówienie wymienionych źródeł danych przedstawiono w dalszej części tego rozdziału, zaś analizę zaczerpniętych z nich danych przedstawiono w rozdziale A.4.2.

Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii

Z raportu „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski” z 2015 roku (MPZ 2015) zaczerpnięto: dane o liczbie pacjentów zdiagnozowanych z rakiem gruczołu krokowego (kody ICD-10: C61) w 2012 roku. Z raportu MPZ z 2018 roku (MPZ 2018) zaczerpnięto liczbę zachorowań na raka gruczołu krokowego w 2016 roku [6, 7].

Krajowy Rejestr Nowotworów

Na podstawie danych pochodzących z KRN dotyczących zapadalności na nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w Polsce w latach 1999-2017 określono liczbę pacjentów, u których zdiagnozowano raka gruczołu krokowego w latach 2018-2022 [5].

Badania epidemiologiczne

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej przeszukano bazę PubMed [29] oraz Główną Bibliotekę Lekarską (GBL) [30]. Zaimplementowane strategie oraz otrzymane wyniki zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 47, Tabela 48). Wyszukiwania przeprowadzono 29 kwietnia 2020 roku.

Tabela 47.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR cohort OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	4 972 103
#2	Castration-Resistant OR Androgen-Resistant OR Androgen-Independent OR Androgen-Insensitive	11 488
#3	prostate AND (cancer* OR neoplasm*)	156 979
#4	#1 AND #2 AND #3	2 409
#5	Filter: Publication date from 2010/01/01	2 107
Data przeszukania: 29 kwietnia 2020 r.		

Tabela 48.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – GBL

Zapytanie / słowo klucz	Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
NOWOTWORY GRUCZOŁU KROKOWEGO	1688	21
Data przeszukania: 29 kwietnia 2020 r.		

Łącznie odnaleziono 3 975 publikacji, w tym powtarzające się tytuły. Po wstępnej selekcji na poziomie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 88 publikacji (selekcje przeprowadzono również pod kątem powtarzających się tytułów). Do analizy finalnie włączono 13 badań.

A.4.2. Analiza danych

A.4.2.1 Zapadalność na raka gruczołu krokowego

Głównym źródłem danych na temat zapadalności na nowotwór złośliwy raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w Polsce jest baza KRN [5]. Raportowane dane obejmują lata 1999-2017.

Liczba nowych przypadków nowotworu złośliwego raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) została zaprezentowana również w ramach raportu Ministerstwa Zdrowia: „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski”. W raporcie z 2015 roku [6] dane KRN dla 2012 roku uzupełniono o informacje sprawozdawcze NFZ i przedstawiono łączną liczbę nowych przypadków nowotworów złośliwych gruczołu krokowego wykazanych w obydwu systemach w 2012 roku (14 605 osób). W kolejnej edycji raportu, z roku 2018 [31], przedstawiona została zapadalność rejestrowana w roku 2016, tzn. liczba nowych pacjentów z danym rozpoznaniem pojawiających się w systemie NFZ po raz pierwszy w tym roku. Zapadalność została obliczona dla roku 2016 na podstawie danych NFZ z lat 2009-2017, aby możliwa była analiza historii pacjenta co najmniej pięć lat wstecz i rok wprzód (na wypadek jednostek chorobowych, których wykrycie w systemie NFZ wymaga więcej niż jednego wystąpienia pacjenta w systemie). Pacjent pojawiający się w systemie sprawozdawczości NFZ w tym okresie (także w trakcie diagnostyki w kierunku danej choroby) był uznany za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego), jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2016. Wg MPZ 2018 [31] zapadalność rejestrowana na raka gruczołu krokowego wyniosła w 2016 roku około 23 400 osób.

Dane MPZ wskazują na znaczne niedoszacowanie bazy KRN w zakresie liczby nowo zdiagnozowanych przypadków raka gruczołu krokowego w latach 2012 i 2016, co może oznaczać, że podobna sytuacja miała miejsce w pozostałych latach objętych raportowaniem.

Obliczenia w analizie przeprowadzono zarówno w oparciu o dane KRN, jak i MPZ. Do danych KRN z lat 2010-2017 dopasowano trend liniowy, prognozując dane na lata 2018-2022. Nie uwzględniono trendu oszacowanego na podstawie danych z całego okresu objętego raportowaniem (1999-2017), ponieważ prognoza na lata 2018-2022 w tym przypadku byłaby najprawdopodobniej niedoszacowana ze względu na bardziej dynamiczny wzrost liczby pacjentów diagnozowanych z PC w okresie 2010-2017 niż w całym okresie objętym raportowaniem. Następnie zastosowano współczynnik korygujący (wyznaczony jako iloraz zapadalności wg MPZ i zapadalności wg KRN), który wyniósł:

- 1,33 dla lat 1999-2012, na podstawie danych MPZ dla roku 2012,
- 1,47 dla lat 2013-2022, na podstawie danych MPZ dla roku 2016.

Poniżej (Tabela 49, Wykres 2) zamieszczono liczbę nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego uwzględnioną w analizie.

Tabela 49.
Liczba nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w Polsce w latach 1999–2022

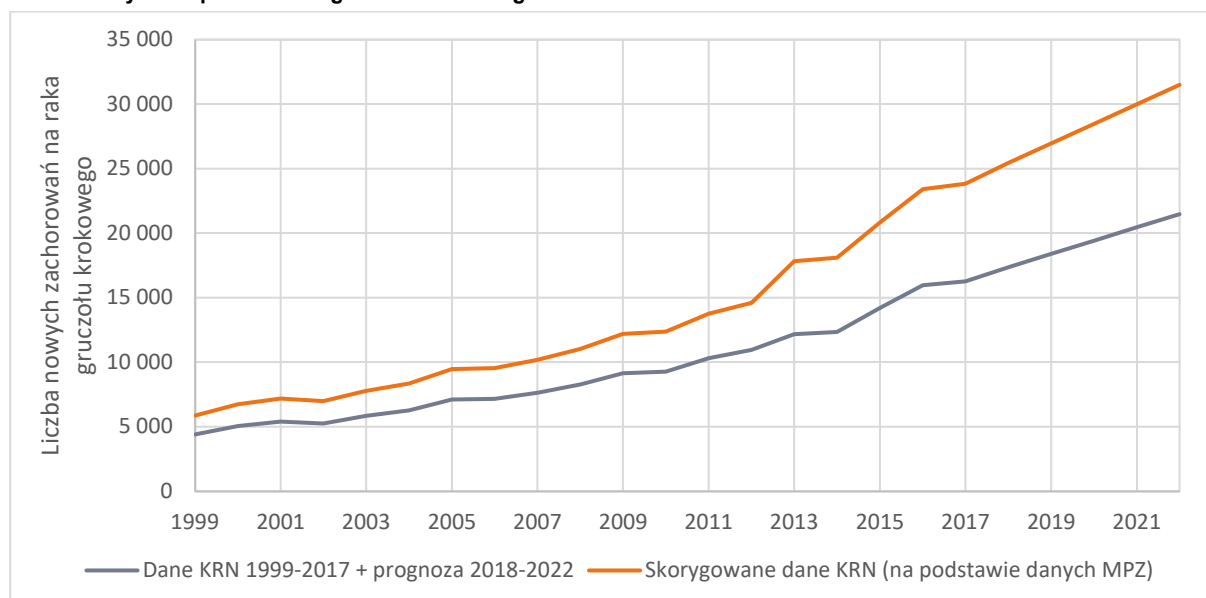
Rok	Liczba zachorowań		Rok	Liczba zachorowań	
	Dane KRN	Dane KRN i MPZ		Dane KRN	Dane KRN i MPZ
1999	4 414	5 888	2011	10 318	13 765
2000	5 049	6 736	2012	10 948	14 605
2001	5 391	7 192	2013	12 162	17 830
2002	5 236	6 985	2014	12 343	18 096
2003	5 832	7 780	2015	14 211	20 834

Rok	Liczba zachorowań		Rok	Liczba zachorowań	
	Dane KRN	Dane KRN i MPZ		Dane KRN	Dane KRN i MPZ
2004	6 257	8 347	2016	15 961	23 400
2005	7 095	9 465	2017	16 253	23 828
2006	7 154	9 544	2018	17 347	25 432
2007	7 638	10 189	2019	18 383	26 951
2008	8 269	11 031	2020	19 419	28 470
2009	9 142	12 196	2021	20 456	29 989
2010	9 273	12 370	2022	21 492	31 508

W białych komórkach przedstawiono dane raportowane przez KRN / MPZ; w szarych komórkach przedstawiono wartości prognozowane

Wykres 2.

Liczba nowych rozpoznań raka gruczołu krokowego w Polsce w latach 1999-2021



A.4.2.2 Częstość występowania CRPC

W ramach przeglądu literatury odnaleziono 7 publikacji, w których raportowano dane dotyczące rozpowszechnienia CRPC, z czego jedna praca stanowiła przegląd systematyczny literatury (Kirby 2011). W publikacji Kirby 2011 [8] przedstawiono wyniki przeprowadzonego w marcu 2010 roku przeszukania systematycznego baz PubMed i Embase. Do przeglądu włączano obserwacyjne badania dotyczące epidemiologii, progresji choroby i wyników leczenia chorych na CRPC. W ramach przeglądu autorzy publikacji zidentyfikowali 5 publikacji, w których prezentowano rozpowszechnienie CRPC wśród chorych na raka gruczołu krokowego (Alemayehu 2010 [32], Cabrera 2007 [33], Morgan 2010 [34], Berruti 2007 [35], Bianco 2003 [36]).

W Tabeli 50 zestawiono publikacje, które uwzględniono w analizie danych, natomiast w Tabeli 51 publikacje wstępnie zakwalifikowane do analizy, jednak finalnie wykluczone.

Tabela 50.
Publikacje raportujące częstość występowania CRPC uwzględnione w analizie danych

Publikacja	Państwo	Okres badania	Okres obserwacji	Grupa badana	Liczebność grupy badanej	Definicja CRPC	Częstość występowania CRPC	
							Wśród pacjentów z PC	Wśród pacjentów poddawanych kastracji
Aly 2020 [10]	Szwecja	2005-2015	≤10 lat	Pacjenci zdiagnozowani z PC w okresie badania (możliwa do wyodrębnienia grupa pacjentów poddawanych kastracji)	21 695 (PC) 8238 (kastracja)	Podwojona wartość najniższego PSA po rozpoczęciu terapii ADT (nadir PSA) i PSA >2 ng/ml lub ≥5 ng/ml wzrost PSA	7,9%	20,9%
Alemayehu 2010 [32]	USA	2001-2007	≤6 lat	Pacjenci z PC zidentyfikowani w bazie danych prywatnej opieki zdrowotnej w okresie badania, wyodrębniona grupa pacjentów poddawanych kastracji	140 190 (PC) 15 361-20 188 (kastracja)	Przynajmniej 2 wzrosty PSA + dodatkowe czynniki (szczegóły w publikacji)	2,0%	13,6-17,8%
Cabrera 2007 [33]	USA	2000-2008	25 m-cy (średnia)	Pacjenci poddani kastracji w okresie badania	44 791	Przejdzie z drugiej na trzecią linię terapii hormonalnej	-	9,5%
Morgan 2010 [34]	Wielka Brytania	1998-2008	≤10 lat	Pacjenci z PC	8678	Wzrost PSA	11,2%	-
Bianco 2003 [36]	USA	1990-1999	55 m-cy (mediana)	Pacjenci poddani RP w okresie badania	1045	PSA > 0,4 ng/ml z trendem wzrostowym	-	19,0%
Hirst 2012 [24]	Wielka Brytania	1999-2009	bd	Pacjenci poddani kastracji w okresie badania (i dostępnymi danymi 2 lata wstecz w odniesieniu do chwili diagnozy CRPC)	11 600	Przynajmniej 2 wzrosty PSA w okresie miesiąca (pomiar co 14 dni lub więcej) + ostatni pomiar PSA ≥2 x wyższy niż pierwszy lub ≥10 ng/ml wzrost PSA względem początkowego PSA + ostatni pomiar PSA ≥1,2 ng/ml u pacjentów po RP i ≥ 5 ng/ml u innych pacjentów lub niepowodzenie terapii wprowadzonej po kastracji, zdefiniowane jako zmiana terapii po ≥60 dniach od jej rozpoczęcia	-	28,3%

Publikacja	Państwo	Okres badania	Okres obserwacji	Grupa badana	Liczebność grupy badanej	Definicja CRPC	Częstość występowania CRPC	
							Wśród pacjentów z PC	Wśród pacjentów poddawanych kastracji
Westgeest 2018 [15]	Holandia	2010-2013	bd	Pacjenci z PC w systemie w okresie badania (możliwa do wyodrębnienia grupa pacjentów poddawanych kastracji)	28 184 (PC) 7479 (kastracja)	Zgodnie z definicją <i>European Association of Urology</i> lub progresja w ocenie lekarza	10,8%	23,8%

bd – brak danych; RP – radykalna prostatektomia

Tabela 51.
Publikacje raportujące częstość występowania CRPC wykluczone z analizy danych

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Elishmereni 2015 [37]	Niska liczba pacjentów w badaniu (83 osoby).
Sourbeer 2015 [14]	Grupa referencyjna, w której oceniana częstość występowania CRPC to wyłącznie pacjenci z PSA ≥ 2 ng/ml, a więc zawężona względem ogółu pacjentów z poddawanych ADT, przez co wynik może być niereprezentatywny dla analizowanej populacji.
Sternberg 2013 [38]	Badanie ankietowe, wyniki na podstawie ostatnich wizyt pacjentów u danego lekarza, pacjenci z cięższą postacią choroby prawdopodobnie nadreprezentowani w badaniu.
Berruti 2007 [35]	Niska liczba pacjentów (211 osób), wynik prawdopodobnie przeszacowany w wyniku uwzględnienia zmian kostnych jako kryterium wystarczającego do zdiagnozowania CRPC.

A.4.2.3 Odsetek pacjentów bez przerzutów w chwili diagnozy CRPC

W ramach przeglądu literatury odnaleziono cztery publikacje, w których raportowano dane dotyczące występowania nieprzerzutowego CRPC w momencie zdiagnozowania oporności na kastrację: Xie 2019 [13], Sourbeer 2015 [14], Westgeest 2018 [15] oraz Sternberg 2013 [38].

Częstość występowania nmCRPC raportowana w badaniu Sternberg 2013 (ok. 20%), podobnie jak w przypadku częstości występowania CRPC (szczegóły w poprzednim podrozdziale), uznana została za niereprezentatywną i nie została uwzględniona w analizie.

Tabela 52.
Odnalezione badania raportujące częstość występowania nmCRPC w momencie zdiagnozowania oporności na kastrację

Źródło danych	Populacja	Kraj	Liczba pacjentów	Wartość
Xie 2019 [13]	Badanie dotyczące dwóch grup pacjentów zdiagnozowanych w centrum leczenia nowotworów w Bostonie (<i>Dana-Farber Cancer Institute</i>): pierwsza grupa obejmowała 600 pacjentów z CRPC, którzy zostali zdiagnozowani w latach 1996-2011, druga grupa składała się z 223 mężczyzn, u których CRPC zdiagnozowano w latach 2000-2014.	USA	823	34,02%
Sourbeer 2015 [14]	Badanie obejmujące pacjentów z bazy danych SEARCH.	USA	992	27,12%
Westgeest 2018 [15]	Obserwacyjne badanie obejmujące pacjentów leczonych w 20 szpitalach w Holandii.	Holandia	1524	14,08%

W oparciu o średnią z badań Xie 2019 [13], Sourbeer 2015 [14], Westgeest 2018 [15] oszacowano odsetek pacjentów, którzy nie mają przerzutów w momencie diagnozy CRPC, który wyniósł 22,87%.

A.4.2.4 Przeżycie wolne od przerzutów dla pacjentów z nmCRPC

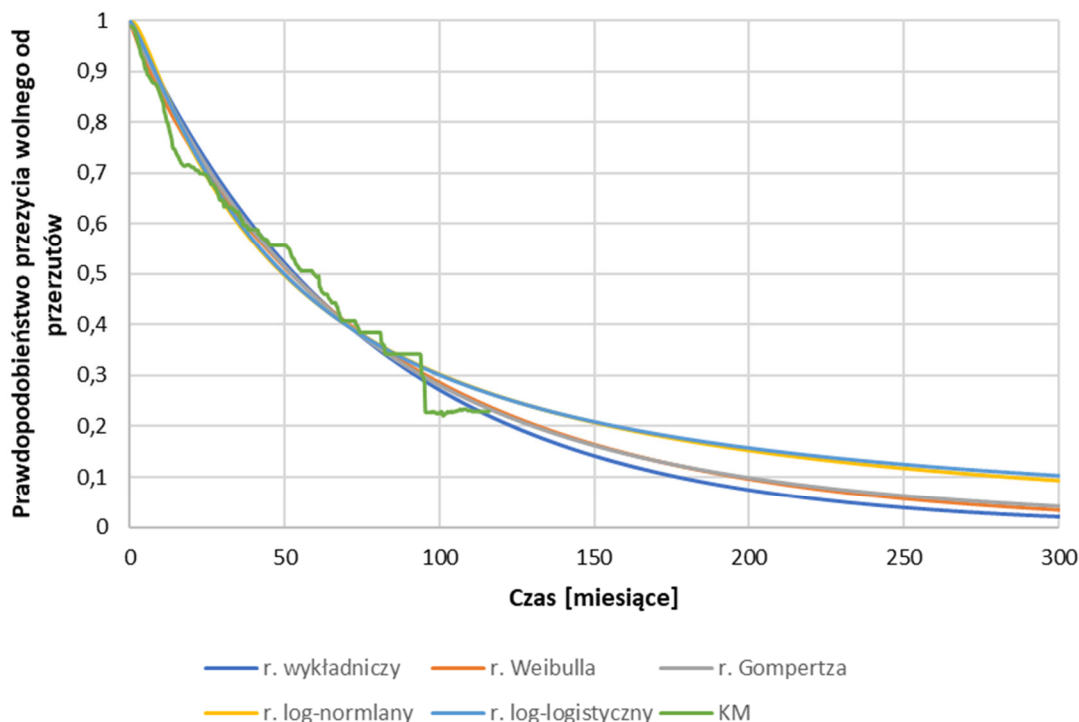
W ramach przeglądu literatury odnaleziono dwie publikacje, w których przedstawiono krzywe wolne od przerzutów (MFS) dla populacji chorych z nmCRPC: Nguyen-Nielsen 2015 [16] oraz Moreira 2016 [17].

Tabela 53.
Badania raportujące krzywe MFS dla populacji chorych z nmCRPC

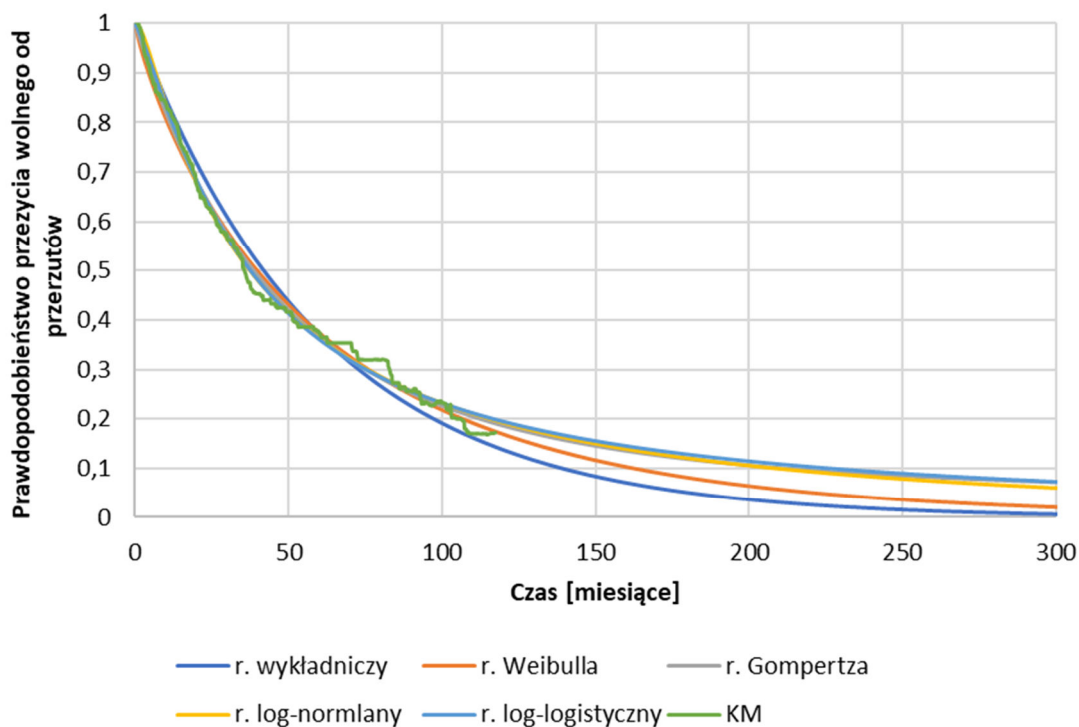
Źródło danych	Populacja	Kraj	Liczba pacjentów
Nguyen-Nielsen 2015 [16]	Badanie kohortowe obejmujące wszystkich pacjentów z nieprzerzutowym rakiem prostaty w północnych i środkowych regionach Danii w latach 1997-2010 w oparciu o dane z rejestru.	Dania	1278
Moreira 2016 [17]	Retrospektywne badanie obejmujące pacjentów z nieprzerzutowym CRPC, którzy byli leczeni na raka prostaty oraz otrzymali terapię ADT w latach 1983-2013 w dwóch centrach medycznych (<i>Veteran Affairs Medical Center</i>) oraz mieli poziom PSA ≥ 2 ng/ml po rozpoczęciu leczenia ADT.	USA	458

W celu wyznaczenia liczby osób z nmCRPC zdiagnozowanych od 1999 roku, u których w trakcie trwania terapii nie pojawią się przerzuty, szczytano krzywe MFS raportowane w obu badaniach, a następnie przeprowadzono ich parametryzację. Parametryzacja krzywych została przeprowadzona osobno dla krzywych MFS dotyczących pacjentów, którzy nie otrzymali podstawowego miejscowego leczenia oraz przeszli radykalną prostatektomię w ramach podstawowego miejscowego leczenia (publikacja Moreira 2016), natomiast w publikacji Nuygen-Nielsen 2015 – dla krzywych dotyczących pacjentów, u których PSADT ≤ 6 miesięcy oraz PSADT > 6 miesięcy. Przeprowadzone obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodne z rozkładami: wykładniczym, Weibulla, Gompertza, log-normalnym, log-logistycznym. Wyboru krzywych uwzględnionych w analizie dokonano w oparciu o kryterium informacyjne AIC (ang. *Akaike Information Criterion*), BIC (ang. *Bayes Information Criterion*) oraz wizualną ocenę dopasowania krzywych.

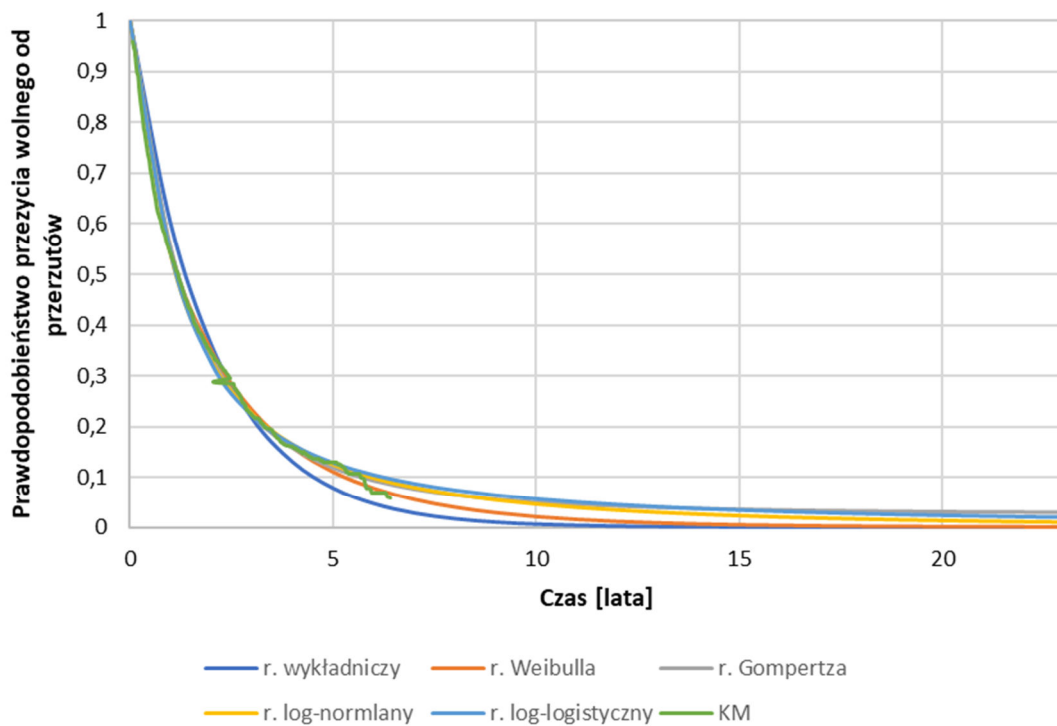
Wykres 3.
Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe MFS dla populacji pacjentów, którzy nie otrzymali podstawowego miejscowego leczenia



Wykres 4.
Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe MFS dla populacji pacjentów, którzy przeszli radykalną prostatektomię w ramach podstawowego miejscowego leczenia



Wykres 5.
Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe MFS dla populacji pacjentów, u których $0 < \text{PSADT} \leq 6$ miesięcy



Wykres 6.

Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe MFS dla populacji pacjentów, u których PSADT > 6 miesięcy

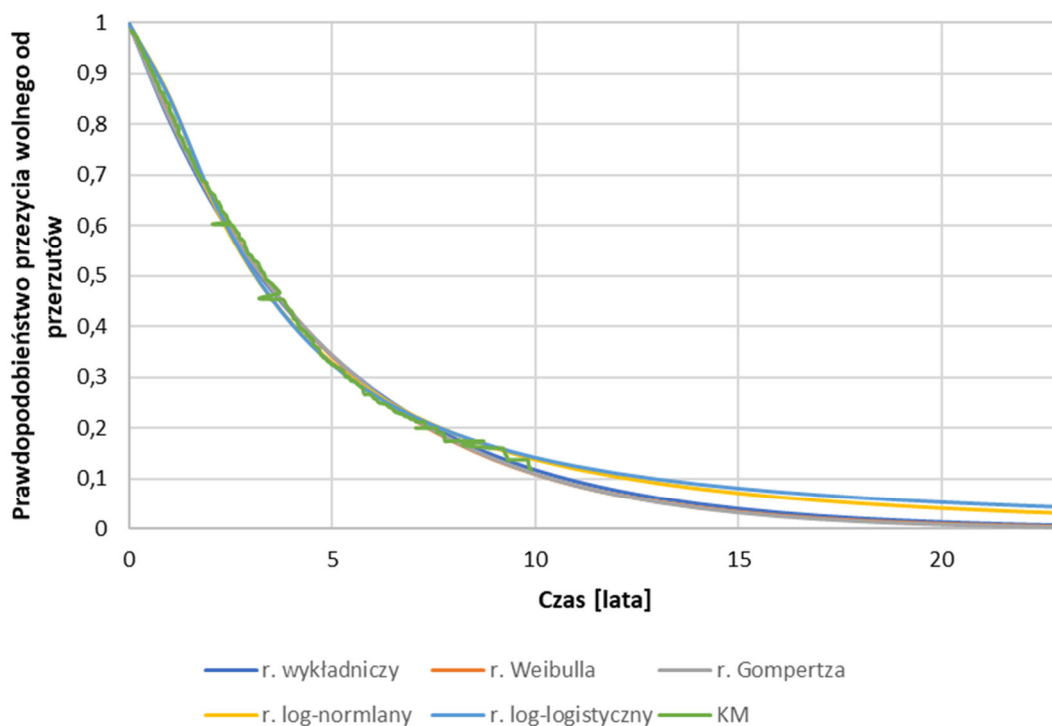


Tabela 54.

Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badań Nguyen-Nielsen 2015 [16] oraz Moreira 2016 [17]

Rozkład	Moreira 2016 – brak leczenia		Moreira 2016 - radykalna prostatektomia		Nguyen-Nielsen 2015 – 0 < PSADT ≤ 6 miesięcy		Nguyen-Nielsen 2015 - PSADT > 6 miesięcy	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	-1540,43	-1532,53	-2123,31	-2114,75	-888,619	-881,692	-1886,53	-1878,93
Gompertza	-1559,09	-1547,24	-2769,41	-2756,57	-1407,52	-1397,13	-1924,28	-1912,88
Log-logistyczny	-1407,72	-1395,87	-2786,00	-2773,16	-1242,76	-1232,37	-1759,84	-1748,45
Log-normalny	-1383,52	-1371,67	-2781,39	-2768,55	-1329,09	-1318,70	-1693,90	-1682,51
Weibulla	-1620,72	-1608,87	-2632,54	-2619,70	-1387,05	-1376,66	-1992,15	-1980,75

W oparciu o wartości kryteriów AIC i BIC oraz wizualną ocenę krzywych jako najbardziej odpowiedni wskazano rozkład Weibulla dla wszystkich czterech krzywych. Następnie oszacowano odsetek pacjentów z brakiem przerzutów w kolejnych latach w oparciu o średnią ważoną liczebnościami badań wyznaczonych krzywych parametrycznych.

Tabela 55.
Krzywe MFS dotyczące pacjentów z nmCRPC

Rok	Moreira 2016 (N=458)	Nuygen-Nielsen 2015 (N=1278)	Średnia ważona
1	80%	81%	81%
2	67%	66%	66%
3	56%	53%	54%
4	48%	42%	44%
5	41%	34%	36%
6	35%	27%	29%
7	30%	21%	24%
8	26%	17%	19%
9	22%	14%	16%
10	19%	11%	13%
11	17%	9%	11%
12	15%	7%	9%
13	13%	5%	7%
14	11%	4%	6%
15	10%	3%	5%
16	8%	3%	4%
17	7%	2%	3%
18	6%	2%	3%
19	6%	1%	2%
20	5%	1%	2%
21	4%	1%	2%
22	4%	1%	1%
23	3%	1%	1%

A.4.2.5 Odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów wśród pacjentów z nmCRPC

Odnaleziono dwie publikacje, w których raportowano odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem (PSADT < 10 miesięcy) wśród pacjentów z nmCRPC: Hernandez 2015 [18] oraz Metwalii 2014 [39].

W badaniu Hernandez 2015 populację stanowili dorośli pacjenci z nmCRPC leczeni ADT w 2011 roku. Dane zaczerpnięto z elektronicznej bazy (ang. *electronic health records*), zawierającej dane ze 129 urologicznych i 64 onkologicznych placówek w USA.

Retrospektywne badanie przedstawione w publikacji Metwalii 2014, dotyczyło 9 547 pacjentów leczonych na raka gruczołu krokowego, w tym 129 pacjentów z nmCRPC. Dane zaczerpnięto z międzynarodowej bazy danych dotyczących raka gruczołu krokowego (*Center for Prostate Disease*

Research). Badana populacja obejmowała pacjentów z rakiem gruczołu krokowego potwierdzonym biopsją między 1 stycznia 1989 roku a 31 grudnia 2010 roku, leczonych ADT jako terapią pierwszego rzutu lub po radykalnej prostatektomii lub radioterapii. Ponieważ z badania wykluczano pacjentów, u których wykryto przerzuty w okresie pierwszych 12 miesięcy terapii ADT, a grupa pacjentów z CRPC została dodatkowo ograniczona do pacjentów z najniższą wartością PSA po rozpoczęciu terapii ADT (nadir PSA) ≤ 4 ng/ml, wynik badania (32,56% pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT < 10 miesięcy)) uznano za niereprezentatywny i nie został on uwzględniony w analizie.

Dodatkowo zidentyfikowano publikację Howard 2017 [19], w której przedstawiono dane dotyczące pacjentów zdiagnozowanych z CRPC w pięciu szpitalach w USA w latach 2000-2015. W kalkulacjach PSADT uwzględniono wszystkie dane w zakresie PSA zarejestrowane w okresie 2 lat po diagnozie CRPC, jednak przed wystąpieniem przerzutów. W publikacji przedstawiono liczby pacjentów z PSADT w następujących przedziałach: < 3 miesiące, 3-8,9 miesięcy, 9-14,9 miesięcy oraz ≥ 15 miesięcy, nie przedstawiono zatem wprost danych dla PSADT < 10 miesięcy. Na potrzeby analizy założono, że wśród pacjentów z PSADT w zakresie 9-14,9 miesięcy, 1/6 to pacjenci z PSADT < 10 miesięcy (przedział 9-10 miesięcy stanowi 1/6 przedziału 9-14,9 miesięcy).

Tabela 56.

Odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT < 10 miesięcy) wśród pacjentów z nmCRPC

Źródło danych	Liczba pacjentów z nmCRPC	Liczba pacjentów z nmCRPC, PSADT < 10 mies.	Wartość
Hernandez 2015 [18]	1188	776	65,32%
Howard 2017 [19]	441	173,5 ^a	39,34%
Średnia ważona			58,29%

a) oszacowanie na podstawie dostępnych danych

A.4.2.6 Odsetek pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-1 wśród populacji z nmCRPC

W ramach przeglądu odnaleziono publikację Shah 2019 [20], w której raportowano liczbę pacjentów z nmCRPC w poszczególnych stanach ECOG w USA, Niemiec, Francji, UK oraz Japonii. Badanie Shah 2019 [20] przeprowadzono przy użyciu globalnej bazy danych (*Ipsos Global Oncology Monitor Database*) w latach 2015-2017. Celem badania było opisanie charakterystyki pacjentów chorych na nmCRPC oraz wzorców leczenia w USA, Europie oraz Japonii. Do wyznaczenia odsetka pacjentów w W ramach przeglądu odnaleziono publikację Shah 2019 [20], w której raportowano liczbę pacjentów z nmCRPC w poszczególnych stanach sprawności ECOG. Badanie Shah 2019 [20] przeprowadzono przy użyciu globalnej bazy (*Ipsos Global Oncology Monitor Database*) zawierającej dane z USA, Niemiec, Francji, UK oraz Japonii dla lat 2015-2017. Celem badania było opisanie charakterystyki pacjentów chorych na nmCRPC oraz wzorców leczenia w USA, Europie oraz Japonii. Do wyznaczenia odsetka pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-1 wśród populacji z nmCRPC uwzględniono dane dotyczące krajów europejskich.

Tabela 57.
Odsetek pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-1 wśród populacji z nmCRPC

ECOG	Niemcy	Francja	UK
0	60	43	22
1	93	40	58
2	28	17	14
3+	3	3	10
Łącznie	184	103	104
ECOG 0-1: średnia ważona (%)	83,15%	80,58%	76,92%
ECOG 0-1: średnia ważona (%)		80,82%	