

## ANALIZA EKONOMICZNA

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]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

[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

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>1. WPROWADZENIE .....</b>	<b>12</b>
1.1. Cel .....	12
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy .....	13
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>15</b>
2.1. Technika analityczna .....	15
2.2. Struktura modelu .....	16
2.3. Populacja docelowa .....	17
2.4. Porównywane interwencje .....	18
2.5. Perspektywa analizy .....	18
2.6. Horyzont czasowy analizy .....	18
2.7. Efekty zdrowotne .....	19
2.8. Koszty .....	19
2.9. Instrument dzielenia ryzyka .....	20
2.10. Dyskontowanie .....	20
2.11. Korekta połowy cyklu .....	21
2.12. Próg opłacalności .....	21
2.13. Analiza wrażliwości .....	21
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>24</b>
3.1. Charakterystyka populacji .....	24
3.2. Efektywność interwencji .....	24
3.2.1. Przeżycie całkowite .....	25
3.2.2. Przeżycie wolne od przerzutów .....	29
3.2.3. Podsumowanie założeń analizy .....	34
3.3. Śmiertelność naturalna .....	36
3.4. Użyteczności stanów zdrowia .....	37
3.4.1. Dane z badania ARAMIS .....	37
3.4.2. Dane z przeglądu literatury .....	38
3.4.3. Podsumowanie .....	39
3.5. Bezpieczeństwo .....	40
3.5.1. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	40
3.5.2. Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych .....	41

3.6. Zużycie zasobów.....	42
3.6.1. Udziały terapii .....	42
3.6.2. Dawkowanie leków i czas trwania terapii .....	45
3.7. Koszty.....	48
3.7.1. Koszty interwencji i komparatorów .....	48
3.7.2. Koszty podania interwencji i komparatorów .....	50
3.7.3. Koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii.....	50
3.7.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	51
3.7.5. Koszty leczenia po progresji .....	53
3.7.6. Koszty opieki terminalnej .....	57
<b>4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....</b>	<b>58</b>
4.1. Założenia.....	58
4.2. Opcje modelu .....	58
<b>5. WYNIKI .....</b>	<b>60</b>
5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	60
5.2. Wyniki ekonomiczne .....	60
5.3. Analiza PSA .....	61
<b>6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....</b>	<b>64</b>
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	64
6.2. Wyniki.....	66
<b>7. WALIDACJA.....</b>	<b>69</b>
7.1. Walidacja wewnętrzna .....	69
7.2. Walidacja konwergencji.....	69
7.3. Walidacja zewnętrzna .....	70
<b>8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>71</b>
<b>9. OGRANICZENIA.....</b>	<b>73</b>
<b>10. Dyskusja .....</b>	<b>75</b>
<b>11. Bibliografia .....</b>	<b>77</b>
<b>12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>81</b>
<b>13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>84</b>
<b>ANEKS A. STRATEGIE WYSZUKIWANIA.....</b>	<b>87</b>
A.1. Analizy ekonomiczne .....	87
A.2. Użyteczności.....	90

<b>ANEKS B.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI BEZ UWZGLĘDNIENIA RSS</b>	<b>95</b>
B.1.	Wyniki analizy podstawowej	95
B.2.	Wyniki analizy PSA	96
B.3.	Wyniki analizy wrażliwości	99
<b>ANEKS C.</b>	<b>ANALIZA KOSZTÓW-KONSEKWENCJI DLA PORÓWNIANIA DAR + ADT Z APA + ADT101</b>	
C.1.	Metodyka analizy	101
C.2.	Efekty zdrowotne (badanie SPARTAN)	102
C.2.1.	Efektywność APA + ADT	102
C.2.2.	Efektywność ADT	104
C.2.3.	Bezpieczeństwo	106
C.3.	Zużycie zasobów	107
C.3.1.	Udziały terapii stosowanych po progresji	107
C.3.2.	Czas trwania terapii	108
C.3.3.	Koszty	109
C.4.	Wyniki	110
C.4.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	111
C.4.2.	Wyniki ekonomiczne	111
C.4.3.	Analiza wrażliwości	113
C.4.4.	Podsumowanie	118

## Indeks skrótów

<b>ADT</b>	Terapia deprywacji androgenów ( <i>Androgen Deprivation Therapy</i> )
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>AIC</b>	Kryterium informacyjne Akaike ( <i>Akaike Information Criterion</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APA</b>	Apalutamid
<b>BIC</b>	Bayesowskie kryterium informacyjne ( <i>Bayes Information Criterion</i> )
<b>BMC</b>	Analiza z cenzurowaniem danych pacjentów, u których niezależna komisja stwierdziła przerzuty w momencie randomizacji ( <i>Baseline Metastases Censored at Day 0</i> )
<b>BME</b>	Analiza bez cenzurowania danych pacjentów, u których niezależna komisja stwierdziła przerzuty w momencie randomizacji ( <i>Baseline Metastases Counted as Events at Day 0</i> )
<b>CCA</b>	Analiza kosztów-konsekwencji ( <i>Cost-Consequence Analysis</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności ( <i>Cost-Effectiveness Accetability Curve</i> )
<b>CER</b>	Współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CUA</b>	Analiza kosztów-użyteczności ( <i>Cost-utility analysis</i> )
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Cost-Utility Ratio</i> )
<b>DAR</b>	Darolutamid
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )

<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<b>IPE</b>	Iteracyjna estymacja parametrów ( <i>Iterative Parameter Estimate</i> )
<b>ITT</b>	Zgodnie z intencją leczenia ( <i>Intention-To-Treat</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>LHRH</b>	Hormon uwalniający hormon luteinizujący ( <i>Luteinizing Hormone Releasing Hormone</i> )
<b>LY</b>	Lata życia ( <i>Life years</i> )
<b>mCRPC</b>	Oporny na kastrację przerzutowy rak gruczołu krokowego ( <i>metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> )
<b>MFS</b>	Przeżycie wolne od przerzutów ( <i>Metastasis Free Survival</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>nmCRPC</b>	Oporny na kastrację nieprzerzutowy rak gruczołu krokowego ( <i>non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall Survival</i> )
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PSA</b>	Probabilistyczna analiza wrażliwości ( <i>Probabilistic sensitivity analysis</i> )
<b>PSADT</b>	Czas podwojenia PSA ( <i>Prostate Specific Antygen Doubling Time</i> )
<b>RPSFT</b>	Algorytm dostosowania RPSFT ( <i>Rank Preserving Structural Failure Time</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
<b>RSS</b>	Umowa podziału ryzyka ( <i>Risk Sharing Scheme</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy ( <i>Standard error</i> )

**SSEs** Objawowe zdarzenia kostne  
(*Symptomatic Skeletal Events*)

**ToT** Czas trwania leczenia  
(*Time on treatment*)



## Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności 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.

- **Metodyka**

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii darolutamidem oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową w analizie stanowią dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

Darolutamid (produkt leczniczy Nubeqa®) w połączeniu z kontynuacją farmakologicznej terapii deprivacji androgenowej (ADT) w przypadku pacjentów niekastrowanych chirurgicznie porównano z ADT oraz apalutamidem w połączeniu z kontynuacją farmakologicznej ADT (APA + ADT).

Analizę ekonomiczną dla porównania z ADT przeprowadzono w postaci analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*) oraz, dodatkowo, analizy kosztów-efektywności (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*). Z uwagi na brak ceny APA i niską wiarygodność porównania pośredniego z APA + ADT nie było możliwe opracowanie wiarygodnej analizy ekonomicznej dla tego porównania. W związku z powyższym analizę ekonomiczną dla tego porównania opracowano jedynie w celu spełnienia warunków formalnych i przedstawiono jedynie w aneksie. Dla porównania z APA + ADT analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy kosztów-konsekwencji (CCA, ang. *Cost-Consequence Analysis*).

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji oparto na dostarczonym przez Zamawiającego modelu ekonomicznym, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Adaptowany model umożliwia modelowanie przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym za pomocą 3-stanowego modelu opracowanego przy zastosowaniu techniki *partitioned survival*.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa DAR + ADT oraz ADT zaczerpnięto z badania ARAMIS. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii APA + ADT określono na podstawie badania SPARTAN. Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych z badania ARAMIS oraz przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznej. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące: koszty interwencji i komparatorów, koszty podania, koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty leczenia po progresji oraz koszty opieki terminalnej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (perspektywę wspólną płatnika i pacjentów uznano za tożsamą). Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym, a ich zakres obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane dalsze przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności i efektywności (ICUR, ICER), ceny progowe dla DAR oraz współczynniki kosztów-żyteczności i efektywności (CUR, CER). Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 147 024 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

- **Wyniki**

*Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych*

[Redacted text]

*Wyniki ekonomiczne*

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

- **Wnioski końcowe**

Stan choroby u pacjentów z wnioskowanej populacji docelowej jest związany z wysokim ryzykiem progresji do uogólnionego stadium CRPC obarczonego gorszym rokowaniem i wyraźnie niższym przeżyciem całkowitym. Mediana przeżycia wolnego od przerzutów u chorych z nmCRPC w przypadku kontynuacji nieskutecznej ADT wynosi 22 miesiące. Wyniki analizy klinicznej wskazują, że zastosowanie terapii DAR + ADT w miejsce kontynuacji nieskutecznej ADT znamienne wydłuża przeżycie wolne od przerzutów (blisko dwukrotnie wydłużając jego medianę w badaniu ARAMIS), przeżycie wolne od progresji choroby, a także przeżycie całkowite chorych, co przekłada się na wyraźny wzrost liczby lat życia oraz liczby lat życia skorygowanych jakością u chorych leczonych DAR + ADT.

[Redacted text]



# 1. Wprowadzenie

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności 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.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

### Populacja

Dorośli mężczyźni z nieprzerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (nmCRPC) z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego (PL) B.56 o odpowiednio zmienionych zapisach.

### Interwencja

- darolutamid (DAR) w połączeniu z kontynuacją farmakologicznej ADT w przypadku pacjentów niekastrowanych chirurgicznie (DAR + ADT).

### Komparatory

- ADT w postaci kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej,
- apalutamid (APA) w połączeniu z kontynuacją farmakologicznej ADT w przypadku pacjentów niekastrowanych chirurgicznie (APA + ADT).

### Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*),
- lata życia (LY, ang. *Life Years*),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER, ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICUR,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICER,
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*) dla porównania z APA + ADT,

- współczynniki kosztów-efektywności (CER, ang. *Cost-Effectiveness Ratio*) dla porównania z APA + ADT.

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

## 1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej [2], w której przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano randomizowane badanie ARAMIS, bezpośrednio porównujące DAR + ADT względem placebo dodanego do ADT (PLC + ADT) w leczeniu pacjentów z nmCRPC z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT ≤10 mies.) [2].

Wyniki analizy klinicznej wykazały, że terapia DAR + ADT w populacji pacjentów z nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów przyczynia się do uzyskania korzyści klinicznej w stosunku do terapii PLC + ADT w znamienne sposób wydłużając czas przeżycia wolnego od przerzutów oraz przeżycia całkowitego. Ponadto stosowanie DAR + ADT znamienne wydłuża czas do progresji bólu, czas do zastosowania chemioterapii oraz czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego, tj. parametrów mających bezpośredni wpływ na jakość życia i funkcjonowanie pacjentów [2].

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że terapia DAR + ADT przyczynia się do zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych w stosunku do PLC + ADT, w tym w stopniu 3. lub 4. oraz określonych jako ciężkie. Pomimo raportowanych zdarzeń niepożądanych dodanie DAR do ADT nie miało negatywnego wpływu na jakość życia [2].

Kierując się wytycznymi AOTMiT, ocenę ekonomiczną dla porównania z ADT przeprowadzono w postaci analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*) oraz, dodatkowo, analizy kosztów-efektywności (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*).

W ramach 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, przez co porównanie pośrednie przeprowadzone na podstawie tych badań obarczone jest zbyt dużą niepewnością i nie pozwala na wnioskowanie o różnicach w efektywności pomiędzy APA i DAR [2]. Niemniej jednak APA został uwzględniony w PICO zgodnie z argumentacją przedstawioną w APD.

W marcu 2020 r. AOTMiT wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania APA w leczeniu nmCRPC. Jednocześnie nie jest znana cena leku, jaką zaproponowano w przedłożonym dla niego wniosku refundacyjnym. Z uwagi na brak ceny i niską wiarygodność porównania pośredniego z APA nie

jest możliwie opracowanie wiarygodnej analizy ekonomicznej dla tego porównania. W związku z powyższym analizę ekonomiczną dla tego porównania opracowano jedynie w celu spełnienia warunków formalnych i przedstawiono jedynie w aneksie (Aneks C). Dla porównania z APA + ADT analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy kosztów-konsekwencji (CCA, ang. *Cost-Consequence Analysis*). W analizie tej zostaną przedstawione jedynie wyniki modelu uzyskane przy uwzględnieniu osobno danych z badania ARAMIS i SPARTAN, bez uwzględniania dodatkowego dostosowania wyników tych badań.

## 2. Metodyka

### 2.1. Technika analityczna

Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego, dostosowany do polskich warunków w zakresie wybranych parametrów klinicznych, użyteczności stanów zdrowia, parametrów kosztowych oraz parametrów technicznych, takich jak próg opłacalności i stopy dyskontowe. W modelu dodano ponadto kalkulację cen progowych zgodnie z polskimi wymogami opracowywania analiz HTA. Model umożliwił przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną dla porównania z ADT przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Dodatkowo w dołączonym pliku obliczeniowym dostępne są wyniki analizy kosztów-efektywności przy uzyskanych latach życia (LY) uwzględnionych jako efekt zdrowotny zastosowanego leczenia.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0;1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) będący podstawą do wnioskowania o opłacalności kosztowej analizowanej interwencji:

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie  $L$  oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś  $K$  dla ramienia komparatora.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

Dla porównania z APA + ADT analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy kosztów-konsekwencji i została przedstawiona jedynie w aneksie (Aneks C). W analizie tej zestawione zostają koszty i korzyści związane ze stosowaniem terapii bez przeprowadzenia analizy inkrementalnej.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3], w ramach analizy dla porównania z APA + ADT wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość. Dodatkowo wyznaczono współczynniki kosztów-efektywności (CER, ang. *Cost-Effectiveness Ratio*) przy zyskanych latach życia (LY) uwzględnionych jako efekt zdrowotny zastosowanego leczenia:

$$CER_L = \frac{\text{koszt}_L}{LY_L}$$

## 2.2. Struktura modelu

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji oparto na dostarczonej przez Zamawiającego modelu ekonomicznym [4], który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

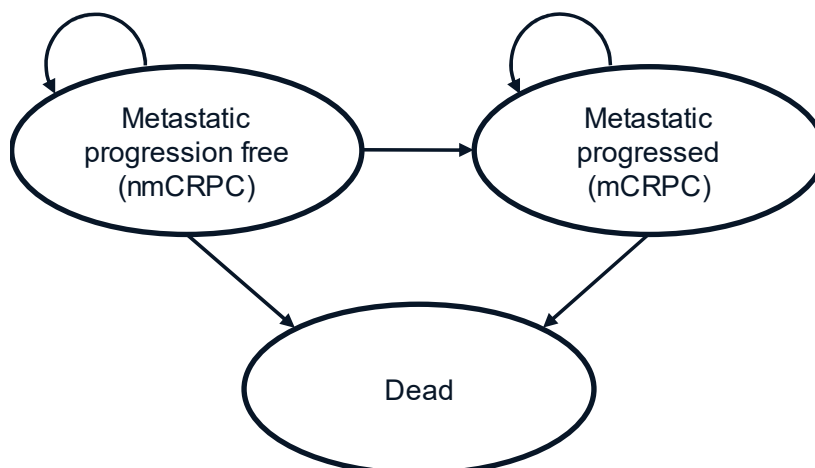
Adaptowany model umożliwia modelowanie przebiegu choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym za pomocą 3-stanowego modelu opracowanego przy zastosowaniu techniki *partitioned survival* znanego również jako AUC (ang. *Area Under the Curve*).

Wyszczególniono następujące stany zdrowia:

- nmCRPC – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (*non-metastatic castration resistant prostate cancer*),
- mCRPC – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*),
- zgon.



**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu**



W modelu *partitioned survival* liczbę pacjentów przebywających w poszczególnych stanach zdrowia określono na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia wolnego od przerzutów (MFS, ang. *Metastasis Free Survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, ang. *Overall Survival*). W momencie rozpoczęcia symulacji 100% modelowanej kohorty pacjentów przyporządkowane zostaje do stanu nmCRPC. W kolejnych cyklach analizy pacjenci mogą pozostać w tym stanie zdrowia lub przejść do stanu mCRPC bądź do stanu zgon. W danym punkcie czasowym do stanu mCRPC przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą MFS dla tego punktu czasowego, natomiast pozostała część kohorty zostaje przypisana do stanu zgon.

Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.7) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz. 3.4).

### 2.3. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią dorośli mężczyźni z nieprzerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów spełniający łącznie poniższe kryteria:

[REDACTED]

## 2.4. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie interwencji badanej (produkt leczniczy Nubeqa®, darolutamid) w połączeniu z kontynuacją farmakologicznej terapii deprywacji androgenowej (agoniści/analogi gonadoliberyny lub antagoniści hormonu uwalniającego luteotropinę (LHRH, ang. *Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone*)) w przypadku pacjentów niekastrowanych chirurgicznie, stosowanej w ramach programu lekowego z terapią deprywacji androgenów w postaci kastracji farmakologicznej oraz dodatkowo z apalutamidem w połączeniu z kontynuacją farmakologicznej ADT w przypadku pacjentów niekastrowanych chirurgicznie.

Szczegółową charakterystykę uwzględnionych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1]. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.2.

## 2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz pacjentów. 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 stosowano ciągle we wszystkich ramionach, przez co nie stanowią one znaczących kosztów różniących. W związku z tym pominięto prezentację wyników dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, uznając je za zbieżne.

## 2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 27-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywotnym (średni wiek pacjentów w populacji docelowej wynosi 73 lata, por. rozdz. 3.1).

Dożywotni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [5].

W ramach analizy wrażliwości, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [5] przetestowano krótszy horyzont, przy czym jako wariant alternatywny przyjęto horyzont wynoszący 5 lat (scenariusz H).

## 2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono w oparciu o wyniki badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej [2]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od przerzutów (MFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs, *Adverse Events*) oraz objawowych zdarzeń kostnych (SSEs, ang. *Symptomatic Skeletal Events*).

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych z badania ARAMIS oraz przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznej. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdziale Aneks A.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa DAR + ADT oraz ADT zaczerpnięto z badania ARAMIS. Założono, że efekty otrzymane w ramieniu placebo będą odzwierciedlać efekty kliniczne terapii ADT osiągnięte w rzeczywistej praktyce klinicznej (rozdz. 3.2, 3.5). Skuteczność i bezpieczeństwo terapii APA + ADT określono na podstawie badania SPARTAN (szczegóły w rozdziale C.2).

Źródła danych, z których zaczerpnięto wartości efektów zdrowotnych uwzględnionych w analizie, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

**Tabela 1.**  
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych wykorzystanych w analizie

Kategoria	Źródło danych
Efektywność interwencji	Badanie ARAMIS [6], badanie SPARTAN [7, 8]
Użyteczności	Badanie ARAMIS [6], NICE TA377 [9], NICE TA580 [10], Hechmati 2012 [11]
Zdarzenia niepożądane	Badanie ARAMIS [6, 12], badanie SPARTAN [8, 13, 14]

## 2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty interwencji i komparatorów,
- koszty podania interwencji i komparatorów,
- koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty leczenia po progresji,

- koszty opieki terminalnej.

Źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie zawarto w tabeli poniżej (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
**Podsumowanie źródeł danych kosztowych wykorzystanych w analizie**

Kategoria	Źródło danych
Koszty interwencji i komparatorów	Dane Zamawiającego, przetargi [15–18], obwieszczenie MZ [19]
Koszty podania interwencji i komparatorów	Zarządzenie nr 192/2019/DSOZ (AOS) [20], informator o umowach [21]
Koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii	Zarządzenie nr 50/2020/DGL (programy lekowe) [22], AE Zytiga [23], GUS [24]
Koszty leczenia działań niepożądanych	Statystyka JGP [25], Zarządzenie nr 192/2019/DSOZ (AOS) [20], informator o umowach [21]
Koszty leczenia po progresji	Przetargi [16–18, 26–32], obwieszczenie MZ [19], Zarządzenie nr 50/2020/DGL (programy lekowe) [22], Zarządzenie nr 24/2020/DGL (chemioterapia) [33], AE Zytiga [23], GUS [24], Zarządzenie nr 192/2019/DSOZ (AOS) [20], informator o umowach [21]
Koszty opieki terminalnej	AE Erleada [34]

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [5] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [3], że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, zgodnie z zapisami wytycznych AOTMiT, przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (Scenariusz D).

## 2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 28 dni, a zatem jest względnie długa, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

## 2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego zależny od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie z np. 12 pkt 13 oraz np. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w np. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114. Poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98. Poz. 817).

Wysokość progu opłacalności w Polsce obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 147 024 zł [35].

## 2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC, ang. *Cost-Effectiveness Acceptability Curve*) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty oraz QALY. Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (147 024 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla średniego wieku, średniej masy ciała, średniego wzrostu oraz czasu trwania terapii przyjęto rozkład normalny, zmienne te są skupione symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla odsetków (np. rozpowszechnienie terapii w ramach ADT), parametrów wyznaczających użyteczności stanów zdrowia a także obniżenie użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale, wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- standardowo współczynniki regresji wyznaczone są przy założeniu rozkładu normalnego, wobec czego zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami; przyjęcie takiego rozkładu pozwala na łączne modelowanie współczynników regresji z uwzględnieniem współzależności między nimi;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład log-normalny, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma;

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł. Analiza PSA została przeprowadzona jedynie dla porównania DAR + ADT vs ADT.

### **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- efektywności interwencji i komparatorów,
- użyteczności stanów zdrowia,

- czasu trwania terapii,
- kosztów.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.1.

### 3. Dane źródłowe

#### 3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyka populacji została określona na podstawie randomizowanego badania ARAMIS dla interwencji ocenianej. W analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową:

- średni wiek pacjentów – parametr uwzględniony w analizie OS oraz wpływający na użyteczności stanów zdrowia,
- masa ciała pacjentów – parametr determinujący wielkość dawki dichlorku radu Ra-223 stosowanego w stanie mCRPC,
- powierzchnia ciała pacjentów – parametr determinujący wielkość dawki docetakselu stosowanego w stanie mCRPC.

Powierzchnię ciała wyznaczono na podstawie danych dotyczących masy ciała i wzrostu, z wykorzystaniem wzoru Du Bois:

$$\text{Powierzchnia ciała} = 0,007184 \cdot \text{masa ciała}^{0,425} \cdot \text{wzrost}^{0,725}$$

Wartości uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiano poniżej (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
Charakterystyka początkowa pacjentów

Parametr	Wartość
Średni wiek pacjentów	■
Średnia masa ciała	■
Średni wzrost	■
Średnia powierzchnia ciała	■

#### 3.2. Efektywność interwencji

Skuteczność DAR + ADT i ADT została wyznaczona na podstawie danych z badania ARAMIS porównującego DAR + ADT z PLC + ADT. Założono, że efekty otrzymane w ramieniu PLC + ADT będą odzwierciedlać efekty kliniczne terapii ADT osiągnięte w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Analiza MFS została przeprowadzona na danych z datą odcięcia 3. września 2018 r. (mediana okresu obserwacji 17,9 mies.), natomiast OS z datą odcięcia 15. listopada 2019 r. (mediana okresu obserwacji 29,1 mies.).

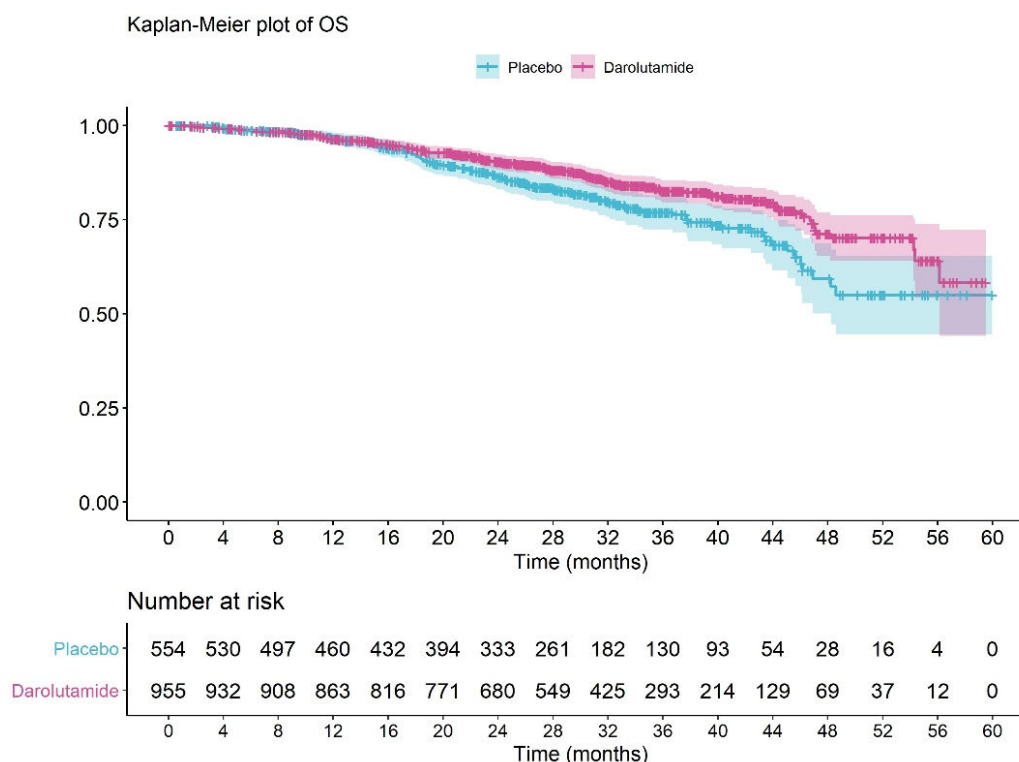


Dostępne dane z badania ARAMIS obejmują okres znacznie krótszy niż zakładany horyzont czasowy analizy (27 lat). W związku z powyższym przeprowadzono parametryzację krzywych raportowanych w badaniu. Wyniki parametryzacji pozwalają na ekstrapolację przeżycia poza horyzont czasowy badania ARAMIS. Parametryzacja krzywych OS i MFS została przeprowadzona oddzielnie dla DAR + ADT i ADT. Proces dopasowywania krzywych został wykonany przez autorów oryginalnego modelu. Przeprowadzone obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodne z rozkładami: wykładniczym, Weibulla, Gompertza, log-normalnym, log-logistycznym i uogólnionym gamma. 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.

### 3.2.1. Przeżycie całkowite

Dane z badania ARAMIS dotyczące przeżycia całkowitego są niedojrzałe (punkt odcięcia: 15 listopada 2019 r.). W momencie zakończenia badania około 60% pacjentów pozostawało przy życiu (Wykres 1).

**Wykres 1.**  
Krzywe Kaplana-Meiera dla OS dla darolutamidu i placebo



Pacjenci zrandomizowani do grupy PLC + ADT, w odślepionej fazie badania, mieli możliwość przejścia na terapię DAR + ADT (tzw. *cross-over*). W rezultacie zmianie ulega efektywność w ramieniu ADT natomiast w ramieniu DAR + ADT pozostaje bez zmian. OS został dostosowany z wykorzystaniem dwóch metod: iteracyjnej estymacji parametrów (IPE, ang. *Iterative Parameter Estimate*) oraz RPSFT (ang. *Rank Preserving Structural Failure Time*). Obie metody zakładają, że względny efekt leczenia

pacjentów, którzy przeszli do drugiego ramienia leczenia, jest taki sam, jak pacjentów, którzy zostali pierwotnie zrandomizowani do ramienia interwencji.

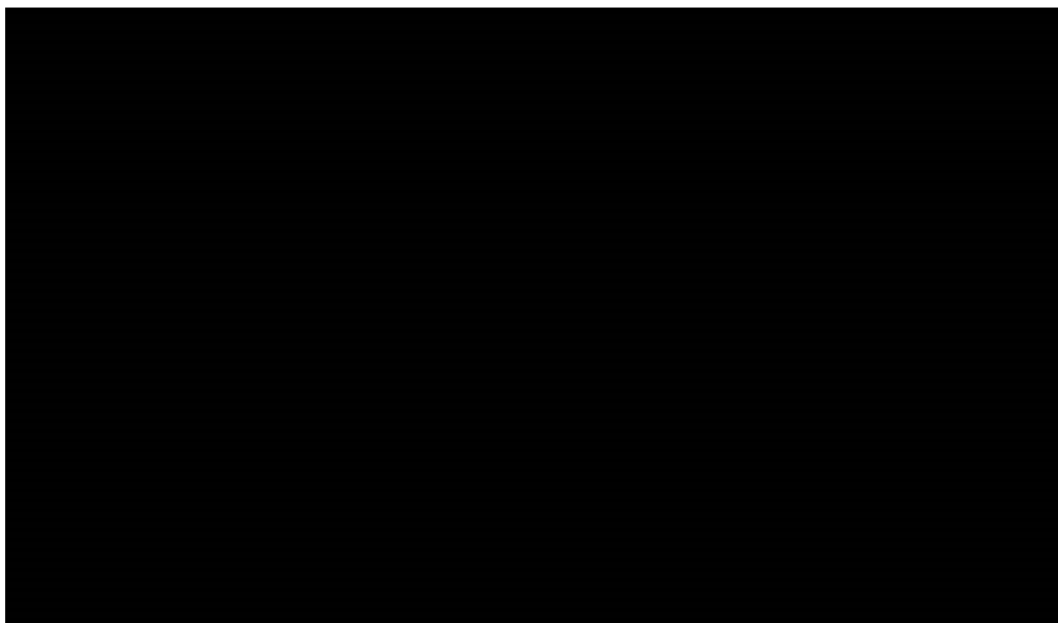
Na wykresach poniżej przedstawiono parametryczne krzywe OS dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera dla DAR + ADT i ADT z badania ARAMIS (Wykres 2 – Wykres 5). W tabeli poniżej (Tabela 4) przedstawiono zestawienie danych odnośnie do wartości AIC i BIC wskazujących na dopasowanie rozważanych modeli do danych empirycznych.

**Wykres 2.**  
**Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe OS dla DAR + ADT**



KM – krzywa Kaplana-Meiera

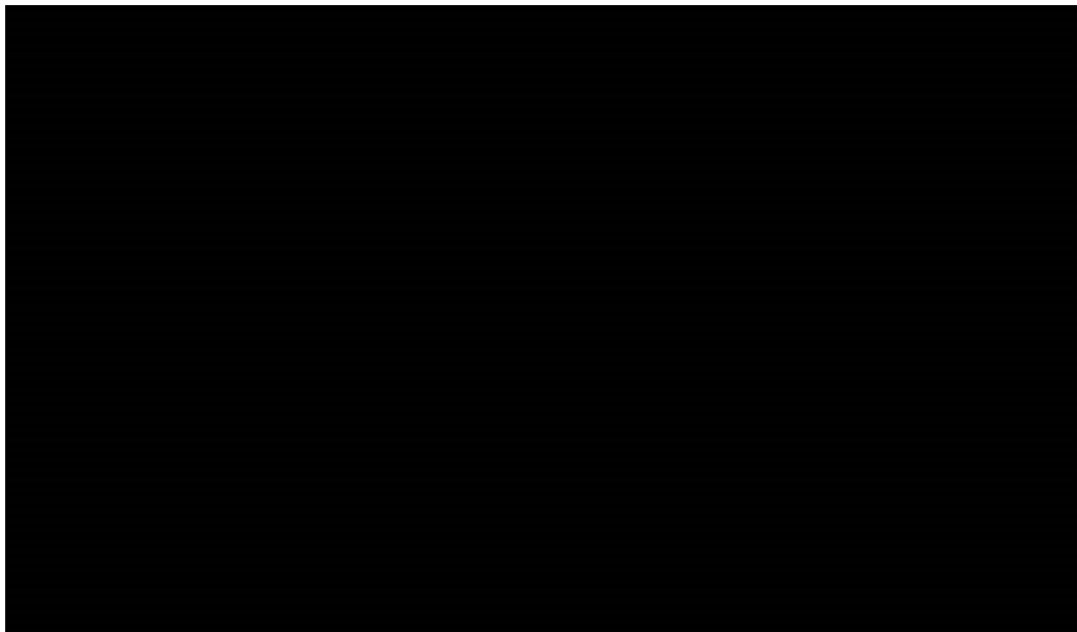
**Wykres 3.**  
**Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe OS dla ADT bez dostosowania**



KM – krzywa Kaplana-Meiera

**Wykres 4.**

**Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe OS dla ADT – dostosowanie metodą IPE**



KM – krzywa Kaplana-Meiera

**Wykres 5.**

**Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe OS dla ADT – dostosowanie metodą RPSFT**



KM – krzywa Kaplana-Meiera

**Tabela 4.**

**Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania ARAMIS – OS**

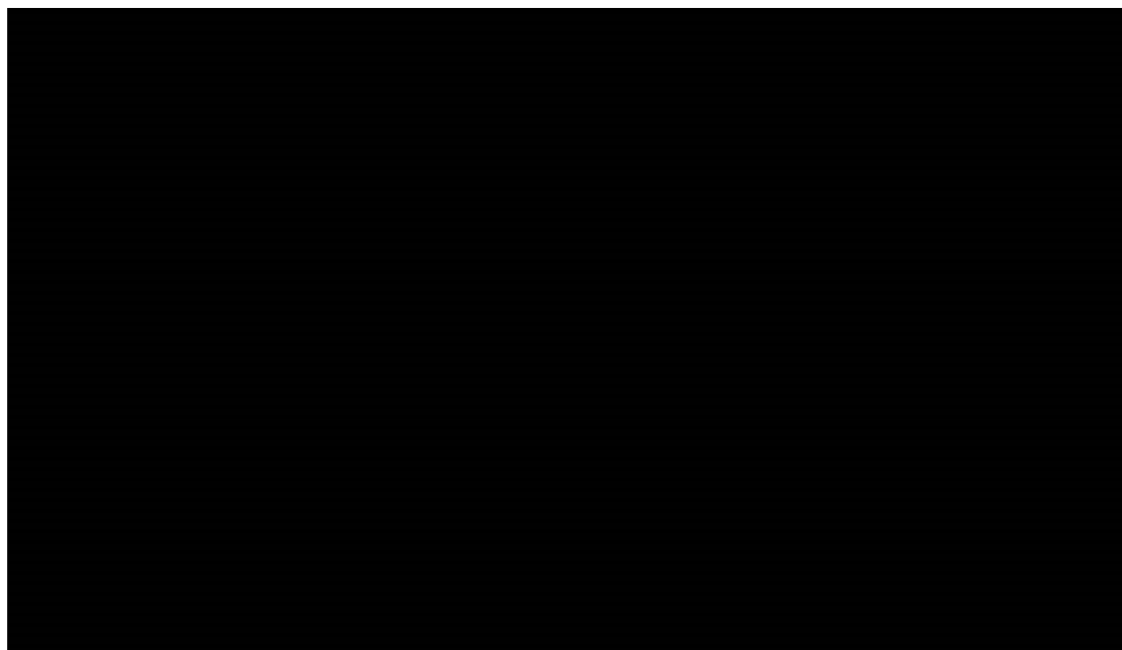
Rozkład	DAR + ADT		ADT bez dostosowania		ADT – dostosowanie IPE		ADT – dostosowanie RPSFT	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
<b>Wykładniczy</b>	2868,4	2873,2	1984,9	1989,2	1978,4	1982,7	1518,2	1522,6

Rozkład	DAR + ADT		ADT bez dostosowania		ADT – dostosowanie IPE		ADT – dostosowanie RPSFT	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
<b>Uogólniony gamma</b>	2839,2	2853,8	1948,4	1961,4	1937,9	1950,8	1490,6	1503,6
<b>Gompertza</b>	2839,5	2849,2	1956,2	1964,8	1945,6	1954,3	1497,9	1506,5
<b>Log-logistyczny</b>	2839,9	2849,7	1946,7	1955,3	1936,1	1944,7	1488,8	1497,4
<b>Log-normalny</b>	2849,6	2859,4	1948,9	1957,5	1939,2	1947,9	1489,5	1498,2
<b>Weibulla</b>	2838,4	2848,1	1946,9	1955,6	1936,2	1944,8	1489,5	1498,1

W obu ramionach najniższe wartości kryteriów uzyskano dla rozkładów Weibulla, Gompertza, uogólnionego gamma oraz log-logistycznego zarówno bez dostosowania, jak i z dostosowaniem. Jako najbardziej odpowiedni wskazano rozkład Weibulla (prawdopodobne do osiągnięcia wyniki kliniczne). Dla DAR + ADT alternatywnie przyjęto rozkład log-logistyczny oraz uogólniony gamma (scenariusz OS-DAR-1, OS-DAR-2). Biorąc pod uwagę niewielki wpływ zastosowania metod IPE oraz RPSFT na przebieg OS ADT, w analizie podstawowej zastosowano dane bez uwzględnienia *cross-over*. Przyjęte założenie ma charakter konserwatywny – krzywa bez dostosowania daje lepsze wyniki w zakresie OS dla ADT niż krzywe uwzględniające *cross-over* (Wykres 6). Dla ADT krzywe uwzględniające *cross-over* rozważono jako warianty analizy wrażliwości (scenariusz OS-ADT-IPE, OS-ADT-RPSFT). Dodatkowo przyjęto alternatywne parametryzacje krzywej OS bez dostosowania opartej o rozkład log-logistyczny oraz uogólniony gamma (scenariusz OS-ADT-1, OS-ADT-2).

#### Wykres 6.

Krzywe KM i najlepiej dopasowane parametryczne krzywe OS dla ADT z oraz bez uwzględnienia *cross-over*



### 3.2.2. Przeżycie wolne od przerzutów

Przeżycie wolne od przerzutów zostało zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu pacjenta (w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze). Obecność przerzutów w momencie rozpoczęcia badania lub w przeszłości stanowiła kryterium wykluczenia z badania ARAMIS. Wszystkie wyniki badań obrazowych oceniane były przez badacza danego ośrodka oraz niezależnego zaślepionego badacza z ośrodka centralnego. Ponadto drugi niezależny badacz przeprowadzał analizę wszystkich pozostałych wyników badań obrazowych w trakcie badania, dotyczyło to również wyników uzyskanych w *baseline* (analizowanych retrospektywnie).

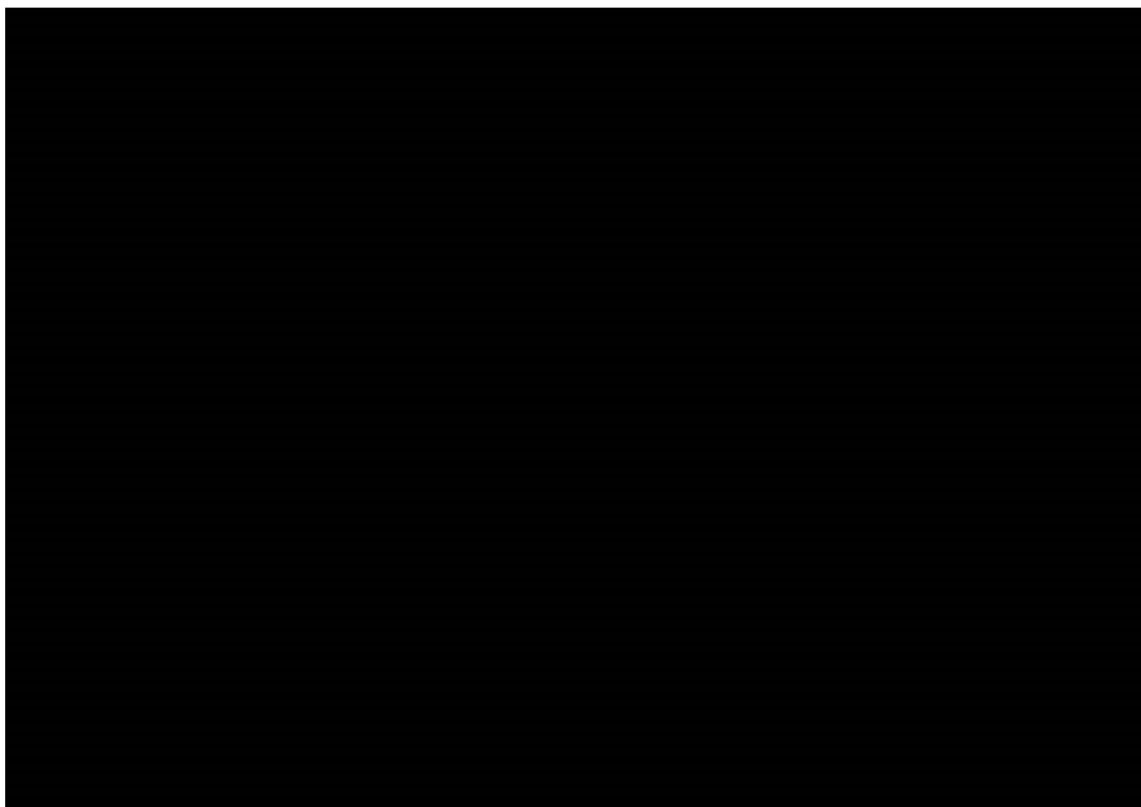
Analizę MFS przeprowadzono dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat*), obejmującej pacjentów, którzy przeszli randomizację. Aby nie zaburzyć randomizacji nie przeprowadzono analizy dla zmodyfikowanej populacji ITT, tzn. nie usunięto pacjentów z przerzutami wykrytymi podczas powtórnej oceny. Dalszą analizę MFS przeprowadzono zatem przyjmując dwie zasady cenzurowania danych:

- przerzuty które wykryto w ponownej ocenie były ocenzurowane w dniu randomizacji (BMC, ang. *Baseline Metastases Censored at Day 0*),
- wykryte w ponownej ocenie przerzuty traktowano jako zdarzenie, które wystąpiło u pacjentów w dniu randomizacji (BME, ang. *Baseline Metastases Counted as Events at Day 0*).

W analizie podstawowej uwzględniono cenzorowanie pacjentów, u których już w momencie włączenia do badania stwierdzono przerzuty odległe, tzn. BMC, celem zminimalizowania wpływu uwzględnienia pacjentów z przerzutami. Brak cenzurowania pacjentów tzn. analizę BME uwzględniono w ramach analizy wrażliwości (scenariusz BME).

Ze względu na niekompletność danych parametryczne krzywe MFS zostały dopasowane do danych pacjenckich (*patient-level data*), punkt odcięcia danych: 3 września 2018 r. Krzywe Kaplana-Meiera dla MFS dla darolutamidu i placebo obserwowane w badaniu ARAMIS i uzyskane w zależności od przyjętej metody cenzurowania danych zamieszczono na wykresach poniżej (Wykres 8, Wykres 7).

**Wykres 7.**  
**Krzywe Kaplana-Meiera dla MFS dla darolutamidu i placebo – podejście BMC**



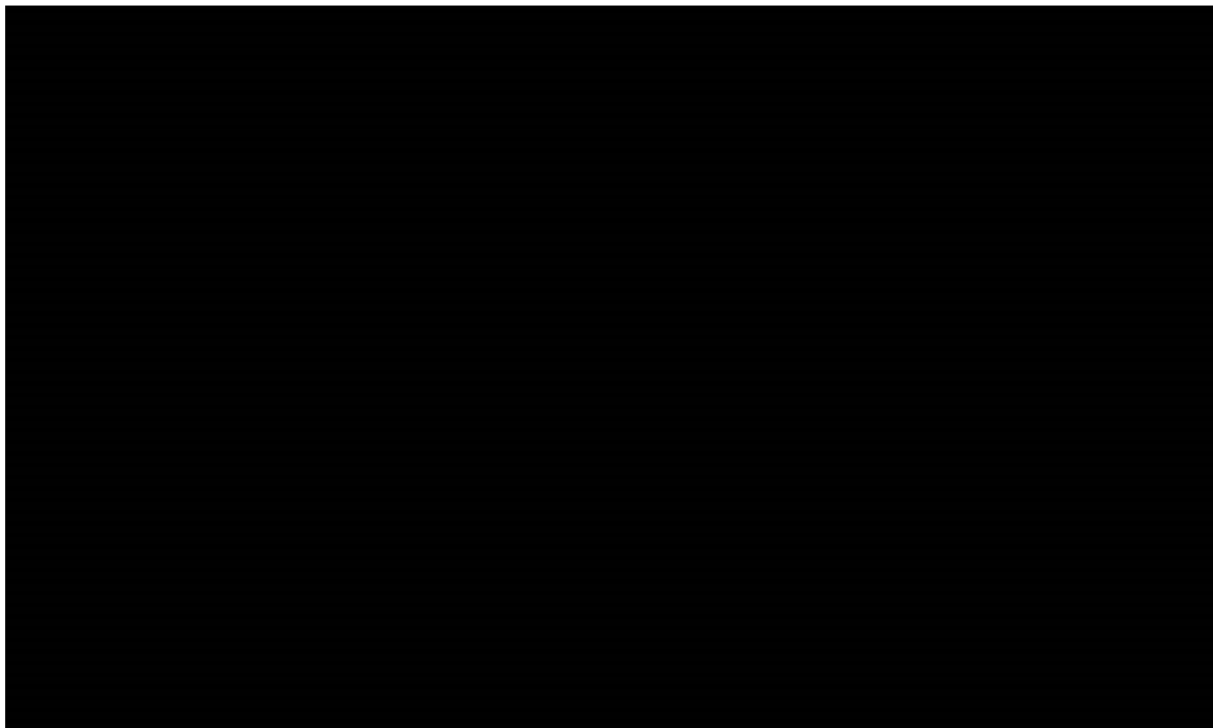
**Wykres 8.**  
**Krzywe Kaplana-Meiera dla MFS dla darolutamidu i placebo – podejście BME**



Na kolejnych wykresach przedstawiono parametryczne krzywe MFS dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla darolutamidu i placebo z badania ARAMIS przy założeniu, że pacjentów, u których wykryto

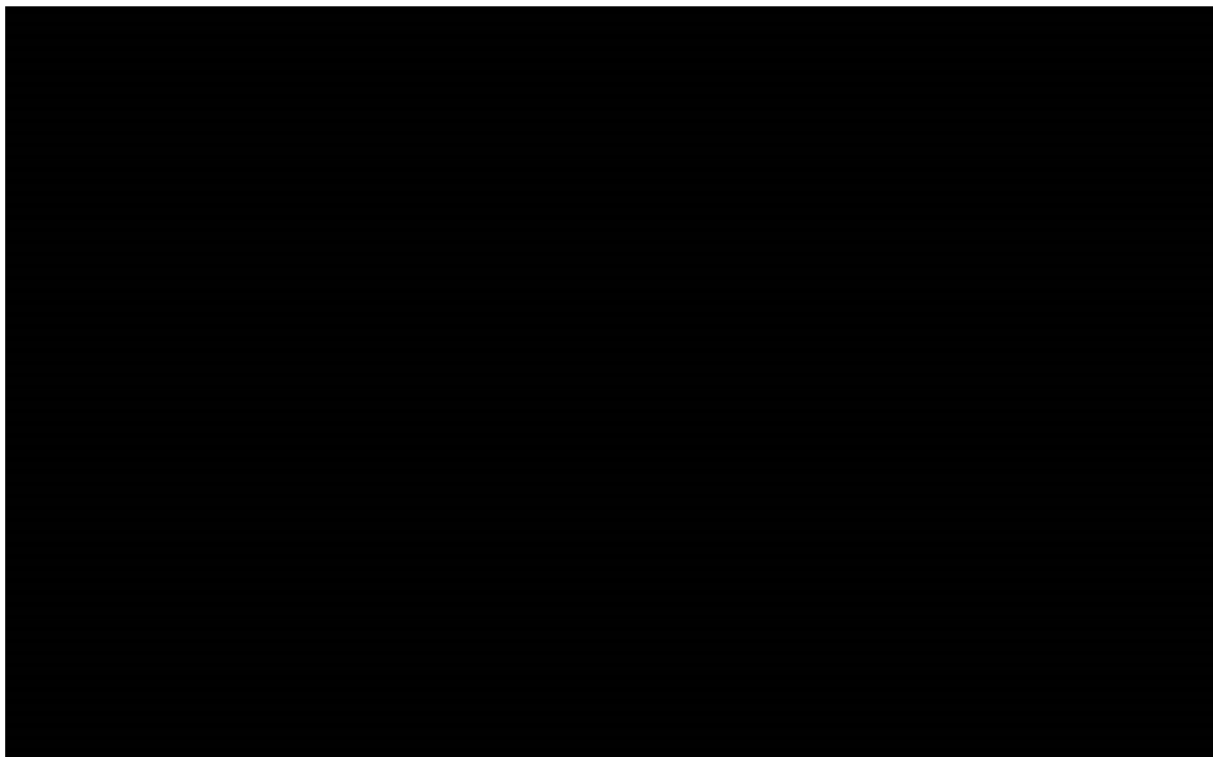
przez drugiego niezależnego badacza przerzuty cenzurowano w momencie randomizacji (Wykres 9, Wykres 10). Wartości kryteriów informacyjnych zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 5).

**Wykres 9.**  
**Parametryczne krzywe MFS dla DAR + ADT – podejście BMC**



KM – krzywa Kaplana-Meiera

**Wykres 10.**  
**Parametryczne krzywe MFS dla ADT – podejście BMC**



KM – krzywa Kaplana-Meiera

**Tabela 5.**  
**Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania ARAMIS – MFS, podejście BMC**

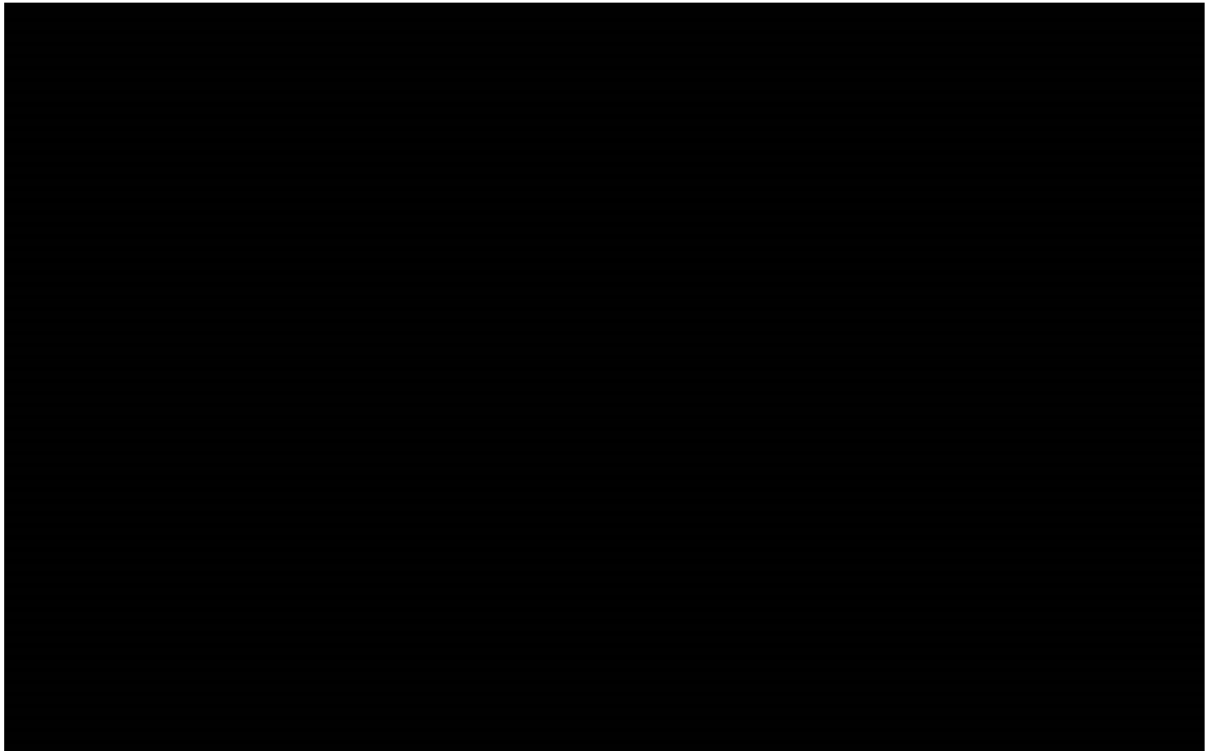
Rozkład	DAR + ADT		ADT	
	AIC	BIC	AIC	BIC
<b>Wykładniczy</b>	3029,3	3034,2	2801,2	2805,5
<b>Uogólniony gamma</b>	3001,4	3015,9	2752,8	2765,7
<b>Gompertza</b>	3015,6	3025,4	2794,3	2802,9
<b>Log-logistyczny</b>	3002,6	3012,3	2769,5	2778,1
<b>Log-normalny</b>	2999,5	3009,2	2756,7	2765,4
<b>Weibulla</b>	3004,1	3013,8	2777,9	2786,6

Biorąc pod uwagę wartości kryteriów informacyjnych najlepiej dopasowane do danych są rozkład log-normalny, log-logistyczny, Weibulla i uogólniony gamma. Spośród najlepiej dopasowanych modeli w analizie podstawowej przyjęto rozkład Weibulla dla obydwu ramion. Eksperci kliniczni również wskazali ten rozkład jako najbardziej odpowiedni i najbardziej konserwatywny [4]. W analizie wrażliwości przetestowano rozkład log-normalny i uogólniony gamma (scenariusz MFS-DAR-1, MFS-DAR-2, MFS-ADT-1, MFS-ADT-2).

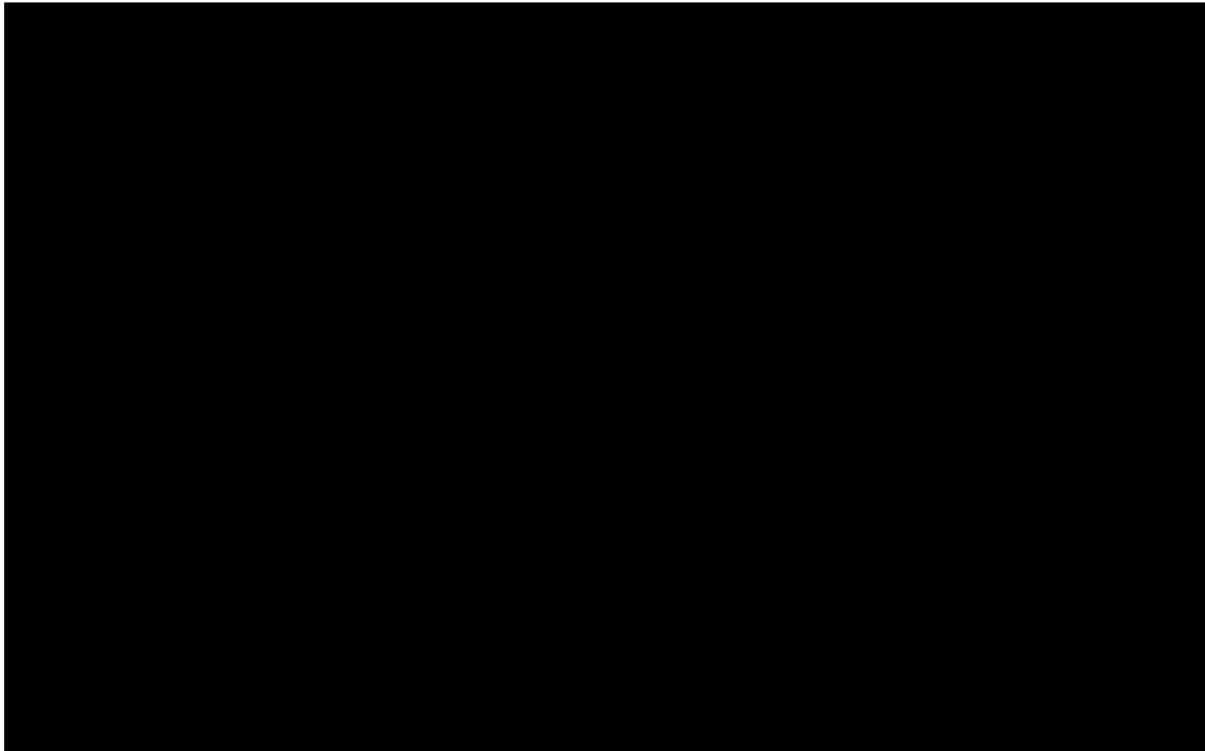
Na kolejnych wykresach przedstawiono parametryczne krzywe MFS dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla darolutamidu i placebo z badania ARAMIS przy założeniu, że wykryte przez niezależnego kontrolera przerzuty traktowane były jako zdarzenie, które wystąpiło u pacjentów w momencie randomizacji (Wykres 11, Wykres 12). Wartości kryteriów informacyjnych zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 6).



**Wykres 11.**  
**Parametryczne krzywe MFS dla darolutamidu – podejście BME**



**Wykres 12.**  
**Parametryczne krzywe MFS dla ADT – podejście BME**



**Tabela 6.**  
Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania ARAMIS – MFS, podejście BME

Distribution	Darolutamid		ADT	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	3801,2	3806,0	3331,9	3336,2
Uogólniony gamma	3690,6	3705,2	3269,1	3282,1
Gompertza	3802,7	3812,4	3333,7	3342,4
Log-logistyczny	3718,0	3727,7	3316,3	3324,9
Log-normalny	3750,2	3759,9	3356,4	3365,1
Weibulla	3703,5	3713,2	3290,5	3299,1

Biorąc pod uwagę wizualną ocenę dopasowania krzywych do danych, zarówno w przypadku DAR jak i ADT najlepiej dopasowane są rozkład wykładniczy oraz Gompertza. Pozostałe rozkłady (za wyjątkiem uogólnionego gamma w ramieniu ADT) wyraźnie przeszacowują przeżycie wolne od przerzutów. Spośród dwóch najlepiej dopasowanych rozkładów wybrano rozkład wykładniczy. Zestaw ten uwzględniono w ramach analizy wrażliwości (scenariusz BME).

### 3.2.3. Podsumowanie założeń analizy

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie założeń dotyczących efektywności analizowanych terapii przyjęte w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

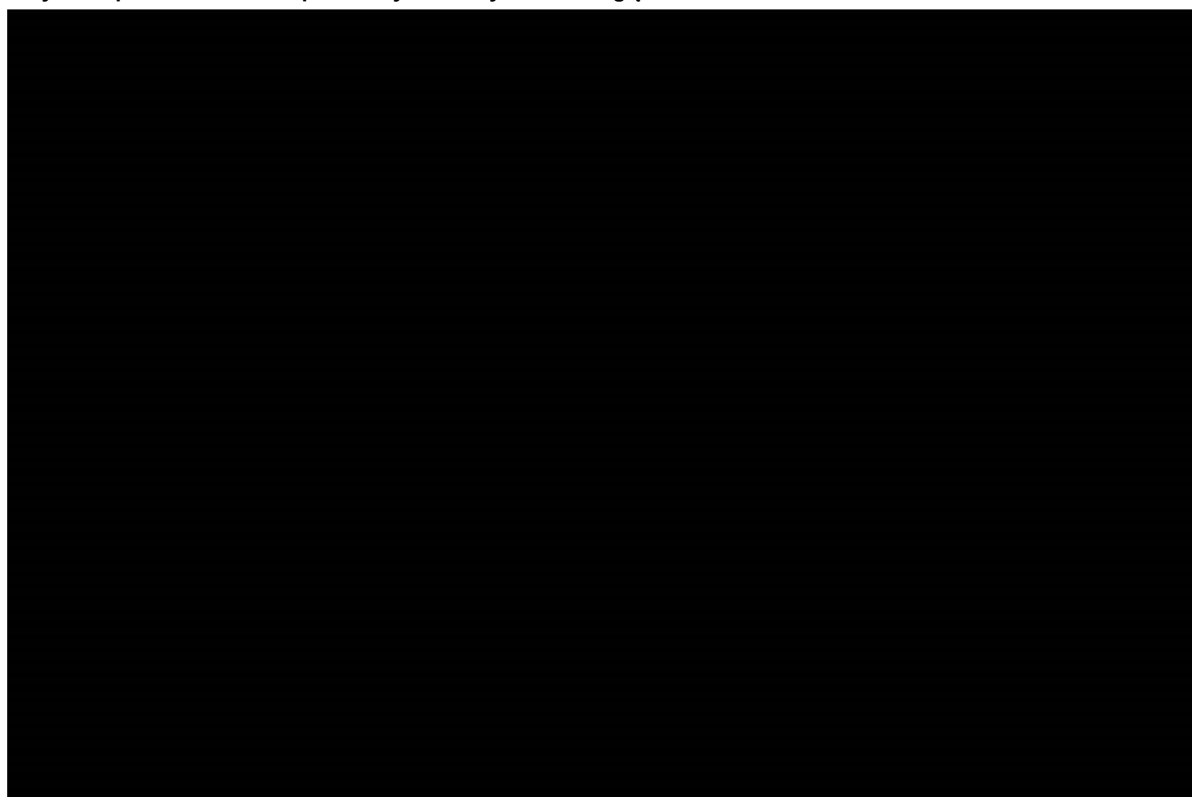
**Tabela 7.**  
Podsumowanie założeń dotyczących efektywności analizowanych terapii

Wariant analizy	Krzywa parametryczna	
	DAR + ADT	ADT
<b>OS</b>		
Podstawowy	Rozkład Weibulla	Rozkład Weibulla (bez dostosowania)
Scenariusz OS-DAR-1	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla (bez dostosowania)
Scenariusz OS-DAR-2	Rozkład uogólniony gamma	Rozkład Weibulla (bez dostosowania)
Scenariusz OS-ADT-1	Rozkład Weibulla	Rozkład log-logistyczny (bez dostosowania)
Scenariusz OS-ADT-2	Rozkład Weibulla	Rozkład uogólniony gamma (bez dostosowania)
Scenariusz OS-ADT-IPE	Rozkład Weibulla	Rozkład Weibulla (dostosowanie metodą IPE)
Scenariusz OS-ADT-RPSFT	Rozkład Weibulla	Rozkład Weibulla (dostosowanie metodą RPSFT)
<b>MFS</b>		
Podstawowy	Analiza BMC, rozkład Weibulla	Analiza BMC, rozkład Weibulla
Scenariusz MFS-DAR-1	Analiza BMC, rozkład log-normalny	Analiza BMC, rozkład Weibulla
Scenariusz MFS-DAR-2	Analiza BMC, rozkład uogólniony gamma	Analiza BMC, rozkład Weibulla

Wariant analizy	Krzywa parametryczna	
	DAR + ADT	ADT
<b>Scenariusz MFS-ADT-1</b>	Analiza BMC, rozkład Weibulla	Analiza BMC, rozkład log-normalny
<b>Scenariusz MFS-ADT-2</b>	Analiza BMC, rozkład Weibulla	Analiza BMC, rozkład uogólniony gamma
<b>Scenariusz BME</b>	Analiza BME, rozkład wykładniczy	Analiza BME, rozkład wykładniczy

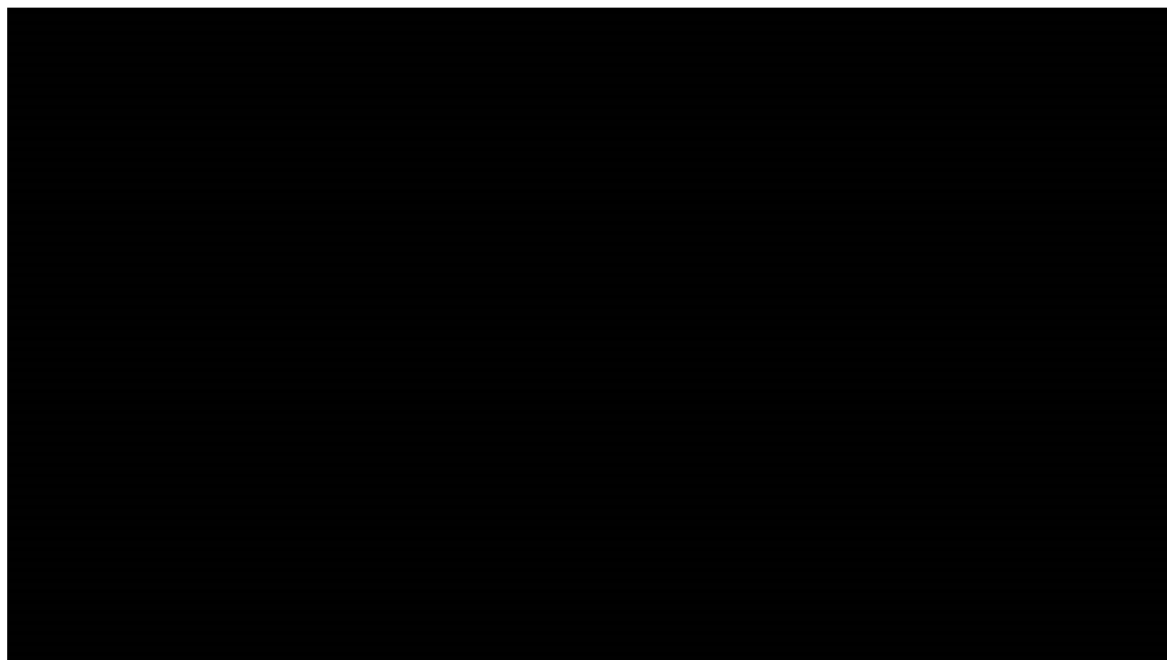
Na poniższych wykresach przedstawiono parametryczne krzywe OS i MFS wraz z krzywymi Kaplana-Meiera uwzględnione w analizie podstawowej.

**Wykres 13.**  
**Krzywe Kaplana-Meiera oraz parametryczne krzywe OS uwzględnione w analizie**



KM – krzywa Kaplana-Meiera

**Wykres 14.**  
**Krzywe Kaplana-Meiera oraz parametryczne krzywe MFS uwzględnione w analizie**



KM – krzywa Kaplana-Meiera

### 3.3. Śmiertelność naturalna

W modelu uwzględniono dane dotyczące śmiertelności naturalnej. Prawdopodobieństwa zgonu są w każdym cyklu porównywane z prawdopodobieństwami wynikającymi z krzywej OS, a następnie w obliczeniach uwzględniana jest wyższa z porównywanych wartości.

W celu określenia miesięcznego prawdopodobieństwa zgonu pacjentów skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2018 roku [36] (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
**Śmiertelność naturalna mężczyzn**

Wiek	Prawd. Zgonu	Wiek	Prawd. Zgonu	Wiek	Prawd. Zgonu	Wiek	Prawd. Zgonu	Wiek	Prawd. Zgonu	Wiek	Prawd. Zgonu
0	0,42%	17	0,05%	34	0,16%	51	0,71%	68	3,03%	85	11,19%
1	0,03%	18	0,06%	35	0,17%	52	0,78%	69	3,21%	86	12,03%
2	0,02%	19	0,07%	36	0,18%	53	0,86%	70	3,40%	87	12,92%
3	0,01%	20	0,08%	37	0,20%	54	0,95%	71	3,62%	88	13,87%
4	0,01%	21	0,09%	38	0,22%	55	1,05%	72	3,87%	89	14,90%
5	0,01%	22	0,09%	39	0,24%	56	1,15%	73	4,16%	90	16,02%
6	0,01%	23	0,09%	40	0,27%	57	1,26%	74	4,48%	91	17,23%
7	0,01%	24	0,09%	41	0,29%	58	1,38%	75	4,83%	92	18,50%
8	0,01%	25	0,10%	42	0,32%	59	1,50%	76	5,23%	93	19,85%
9	0,01%	26	0,10%	43	0,34%	60	1,64%	77	5,66%	94	21,26%

Wiek	Prawd. Zgonu	Wiek	Prawd. Zgonu	Wiek	Prawd. Zgonu	Wiek	Prawd. Zgonu	Wiek	Prawd. Zgonu	Wiek	Prawd. Zgonu
10	0,01%	27	0,11%	44	0,37%	61	1,78%	78	6,14%	95	22,75%
11	0,01%	28	0,11%	45	0,41%	62	1,94%	79	6,69%	96	24,30%
12	0,01%	29	0,12%	46	0,45%	63	2,11%	80	7,31%	97	25,92%
13	0,02%	30	0,13%	47	0,49%	64	2,29%	81	8,00%	98	27,61%
14	0,02%	31	0,13%	48	0,54%	65	2,48%	82	8,75%	99	29,37%
15	0,03%	32	0,14%	49	0,59%	66	2,66%	83	9,55%	100	31,19%
16	0,04%	33	0,15%	50	0,65%	67	2,85%	84	10,36%		

### 3.4. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wyróżniono użyteczności dla następujących stanów zdrowia, bez rozróżnienia między zastosowane terapie:

- nmCRPC – użyteczność naliczana w okresie od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia przerzutów lub zgonu pacjenta,
- mCRPC – użyteczność naliczana od chwili wystąpienia przerzutów do zgonu pacjenta.

Użyteczność stanu nmCRPC określono w oparciu o dane pacjenckie (ang. *patient-level data*) z badania ARAMIS [6]. Uwzględniono wartości użyteczności zebrane za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L. Użyteczność stanu mCRPC wyznaczono na podstawie danych z raportów złożonych do brytyjskiej agencji HTA: NICE TA377 oraz TA580. Podobnie jak w przypadku efektywności uwzględniono dwa sposoby cenzurowania danych, tj. BMC i BME. W analizie podstawowej uwzględniono analizę BMC, natomiast w analizie wrażliwości BME (scenariusz BME).

Dodatkowo uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. oraz objawowych zdarzeń kosztnych. Spadki użyteczności określono w oparciu o opublikowane wyniki odnalezionych badań.

Zgodnie w wytycznymi opracowywania analiz HTA [5] w celu zidentyfikowania innych źródeł danych dotyczących użyteczności w rozważanej populacji pacjentów w ramach niniejszej analizy przeprowadzono przeszukanie systematyczne (opis przeszukania przedstawiono w aneksie, rozdz. A.2).

#### 3.4.1. Dane z badania ARAMIS

Dane o jakości życia w badaniu ARAMIS były zbierane między innymi za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L w następujących punktach czasowych: podczas screeningu, w 1. dniu, co 16. tygodni oraz na końcu badania. Dane te zostały poddane analizie regresji (ang. *mixed effects model*) przez autorów modelu. Oszacowano następujące modele regresji:

$$\text{użyteczność} = \text{stała} + \text{użyteczność bazowa} \cdot x_1 + \text{wiek} \cdot x_2 + \text{stan zdrowia} \cdot x_3$$

$$\text{użyteczność} = \text{stała} + \text{użyteczność bazowa} \cdot x_1 + \text{wiek} \cdot x_2 + \text{stan zdrowia} \cdot x_3 + \text{terapia} \cdot x_4,$$

przy czym zmienna *stan zdrowia* przyjmuje wartość 0 dla stanu nmCRPC lub wartość 1 dla stanu mCRPC, zaś zmienna *terapia* przyjmuje wartość 1 dla darolutamidu lub 0 w przeciwnym przypadku. Każdy z modeli oszacowano w zależności od sposobu cenzurowania danych (analiza BMC lub BME). Uzyskane wartości użyteczności zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu na podstawie danych z badania ARAMIS

Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności	SE
<b>Analiza BMC</b>		
nmCRPC	■	■
nmCRPC – DAR	■	■
nmCRPC – ADT	■	■
mCRPC	■	■
<b>Analiza BME</b>		
nmCRPC	■	■
nmCRPC – DAR	■	■
nmCRPC – ADT	■	■
mCRPC	■	■

SE – błąd standardowy

W analizie podstawowej przyjęto wartości uzyskane w wyniku analizy BMC (zgodnie z podejściem przyjętym w przypadku efektywności) oraz bez rozróżnienia na zastosowane leczenie (podejście konserwatywne). Należy mieć na uwadze, że pomimo, iż dysponowano wartościami użyteczności po wystąpieniu przerzutów, są one oparte na kilku obserwacjach. Ponadto użyteczności te odzwierciedlają wyłącznie początkowe, zazwyczaj bezobjawowe stadium choroby i mogą nie reprezentować użyteczności zdrowotnych dla całego stanu mCRPC (od wystąpienia przerzutów do zgonu). W związku z tym dla stanu mCRPC zdecydowano się przyjąć wartość pozyskaną z literatury, zaś wartość uzyskaną na podstawie danych z badania ARAMIS uwzględniono w ramach analizy wrażliwości (scenariusz Util-1). Użyteczności odnalezione w wyniku systematycznego przeglądu literatury przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

### 3.4.2. Dane z przeglądu literatury

Na potrzeby analizy posłużono się przeglądem systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy ekonomicznej dla produktu Erleada w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. Wskazanie jest zgodne z analizowanym w

niniejszej analizie [34]. Szczegóły zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2). W wyniku przeprowadzonego w ramach AE Erleada przeglądu systematycznego 12 publikacji spełniło kryteria włączenia. Niemniej jednak tylko w 1 publikacji dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia były pełne, tj. na ich podstawie było możliwe określenie wartości użyteczności dla obu stanów zdrowia przyjętych w modelu [34].

Większość odnalezionych publikacji dotyczyła pacjentów z przerzutowym CRPC [37–46], przy czym użyteczności zostały zmierzone na różnych etapach leczenia tj. przed chemioterapią (pierwsza linia leczenia mCRPC), w trakcie lub po otrzymaniu chemioterapii (kolejne linie leczenia mCRPC). Uzyskane wartości użyteczności obejmowały zakres od 0,6 do 0,8. Brytyjscy eksperci kliniczni poproszeni o opinię na potrzeby globalnego modelu zasugerowali, że użyteczność stanu mCRPC powinna odzwierciedlać zyskane lata życia związane z kolejnymi liniami terapii (pierwszej, drugiej, trzeciej linii leczenia mCRPC oraz terapii wspomagającej). Wg ekspertów użyteczność pacjentów w stanie mCRPC powinna mieścić się w zakresie od 0,6 do 0,7 [4]. W związku z powyższym pacjentom w stanie mCRPC przypisano średnią użyteczność ważoną czasem spędzonym w każdym ze stanów mCRPC przedstawioną w poprzednich raportach złożonych do NICE dla wskazania mCRPC. Czas spędzony na każdej linii leczenia mCRPC zaczerpnięto z raportu TA377 dla enzalutamidu w leczeniu pacjentów z mCRPC przed zastosowaniem chemioterapii [9]. Z kolei użyteczności zaczerpnięto z raportu TA580 dla enzalutamidu we wskazaniu nmCRPC [10]. Średnia ważona użyteczność stanu mCRPC przyjęta w analizie podstawowej wyniosła 0,704. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 10.**  
**Średnia ważona użyteczność w stanie mCRPC na podstawie poprzednich raportów HTA**

Parametr	I linia mCRPC	II linia mCRPC	III linia mCRPC	BSC
LY	0,601	0,586	0,438	0,988
<b>Użyteczność</b>	0,810	0,798	0,688	0,590
<b>Średnia ważona użyteczność</b>	0,704			

Jedynym odnalezionym badaniem, na podstawie którego było możliwe określenie wartości użyteczności dla obu stanów zdrowia przyjętych w modelu jest badanie Hechmati 2012 [11]. Badanie to przeprowadzono w pięciu krajach europejskich (Francja, Włochy, Wielka Brytania, Hiszpania i Niemcy) wśród 348 urologów i onkologów oraz ich pacjentów. Pomiaru użyteczności za pomocą kwestionariusza EQ-5D dokonano u 36 pacjentów zidentyfikowanych jako chorzy wysokiego ryzyka rozwinięcia przerzutów do kości oraz u 165 pacjentów z chorobą przerzutową. Wartości użyteczności wynoszące 0,77 dla stanu nmCRPC oraz 0,59 dla stanu mCRPC przetestowano w ramach osobnego scenariusza analizy wrażliwości (scenariusz Util-2).

### 3.4.3. Podsumowanie

W tabeli poniżej zamieszczono podsumowanie założeń dotyczących użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

**Tabela 11.**  
Średnie wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie

Wariant analizy	nmCRPC	mCRPC	Źródło
Podstawowy	■	■	Badanie ARAMIS, NICE TA377, NICE TA580
Util-1	■	■	Badanie ARAMIS, analiza BMC
Util-2	0,770	0,590	Hechmati 2012
BME	■	■	Badanie ARAMIS, analiza BME

## 3.5. Bezpieczeństwo

### 3.5.1. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

W dostosowywanym modelu uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4. oraz objawowych zdarzeń kostnych. Wybrano zdarzenia, które wystąpiły u przynajmniej 5% pacjentów w ramieniu DAR + ADT lub ADT w dowolnym stopniu ciężkości. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń, zaczerpnięte z badania ARAMIS (punkt odcięcia: wrzesień 2018 r. oraz listopad 2019 r.) [6, 12] zamieszczono poniżej (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie

AEs/SSEs	DAR + ADT (ARAMIS N=954)	ADT (ARAMIS N=554)
Anemia	■	■
Artralgia	■	■
Ból pleców	■	■
Biegunka	■	■
Upadki	■	■
Zmęczenie	■	■
Nadciśnienie	■	■
Nudności	■	■
Ból kończyn	■	■
Wysypka	■	■
Zatrzymanie moczu	■	■
Infekcja układu moczowego	■	■
Zespół uciskowy rdzenia	■	■
Patologiczne złamania kości	■	■



### 3.5.2. Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. oraz objawowych zdarzeń kosztnych. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów z populacji docelowej został uwzględniony w analizie poprzez jednorazowe obniżenie wyniku QALY w związku z wystąpieniem każdego ze zdarzeń. Spadek wyniku QALY wyznaczono wg poniższego wzoru:

$$\text{spadek QALY} = \% \text{ pacjentów, u których wystąpiło AE} \cdot \text{spadek użyteczności związany z AE} \cdot \text{czas trwania AE w latach.}$$

Czas trwania zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z oryginalnym modelem. Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie przyjęto na podstawie publikacji Swinburn 2010 [47], Doyle 2008 [48], Nafees 2008 [49], Armstrong 2009 [50] oraz z raportu NICE TA580 [10].

Tabela 13.  
Spadki użyteczności związane z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych

AEs/SSEs	Spadek użyteczności (SE)	Źródło	Czas trwania AEs/SSEs (dni)
Anemia	-0,119	Swinburn 2010 [47]	■
Artralgia	-0,069	Doyle 2008 [48]	■
Ból pleców	-0,069	Doyle 2008 [48]	■
Biegunka	-0,261	Swinburn 2010 [47]	■
Zmęczenie	-0,204	Swinburn 2010 [47]	■
Nadciśnienie	-0,153	Swinburn 2010 [47]	■
Nudności	-0,255	Swinburn 2010 [47]	■
Ból kończyn	-0,069	Doyle 2008 [48]	■
Wysypka	-0,032	Nafees 2008 [49]	■
Zatrzymanie moczu	-0,110	Armstrong 2009 [50]	■
Infekcja układu moczowego	-0,070	Armstrong 2009 [50]	■
Zespół uciskowy rdzenia	-0,237	NICE TA580 [51]	■
Patologiczne złamania kości	-0,201	NICE TA580 [51]	■

Tabela 14.  
Spadek wyniku QALY dla terapii DAR + ADT oraz ADT

Kategoria	DAR + ADT	ADT
Spadek QALY z powodu AEs	■	■
Spadek QALY z powodu SSEs	■	■

## 3.6. Zużycie zasobów

### 3.6.1. Udziały terapii

#### Terapia ADT

Aktualnie w Polsce u pacjentów z nmCRPC stosuje się przewlekłe leczenie ADT połączone z obserwacją, a zmiana leczenia następuje w chwili wystąpienia przerzutów [52]. Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego farmakologiczna terapia deprywacji androgenowej obejmuje zastosowanie agonistów/analogów gonadoliberyny lub antagonistów LHRH. Spośród leków z pierwszej grupy 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]. Udziały poszczególnych substancji wyznaczono na podstawie danych NFZ. Skorzystano z informacji dotyczącej liczby sprzedanych w 2018 roku DDD raportowanych w statystykach JGP [25]. W obliczeniach uwzględniono tylko sprzedaż odnotowaną wśród pacjentów płci męskiej. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono stosowanie jedynie najdroższego spośród wymienionych leków, tj. degareliku (scenariusz K-1).

**Tabela 15.**  
Udziały substancji stosowanych w ramach ADT

Substancja	Wariant podstawowy	Wariant K-1
Leuprorelina	79,7%	0,0%
Goserelina	18,6%	0,0%
Tryptorelina	0,1%	0,0%
Degarelik	1,6%	100,0%

Przyjęto, że udziały poszczególnych substancji w ramach ADT są takie same zarówno w stanie nmCRPC, jak i mCRPC.

#### Leczenie po progresji

Pacjenci z przerzutową postacią choroby są leczeni w ramach PL B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” za pomocą octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, enzalutamidem lub dichlorkiem radu Ra-223. Ponadto standardowo są leczeni docetakselem w skojarzeniu z prednizonem dostępnym w ramach katalogu chemioterapii. W przypadku, gdy pacjent nie kwalifikuje się do jakiegokolwiek terapii założono, że będzie stosował najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC). W modelu uwzględniono możliwość aktywnego leczenia pacjentów będących w stanie mCRPC obejmującego maksymalnie trzy linie leczenia. W tabeli poniżej zamieszczono przyjęte

w analizie założenia dotyczące warunków stosowania poszczególnych substancji określone zgodnie z kryteriami kwalifikacji do PL B.56.

**Tabela 16.**  
**Warunki stosowania poszczególnych substancji w leczeniu mCRPC uwzględnione w analizie**

Substancja	I linia	II linia	III linia
<b>Octan abirateronu + prednizon/prednizolon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stan sprawności 0 wg WHO,</li> <li>• brak wcześniejszej chemioterapii lub leczenia enzalutamidem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stan sprawności 0-1 wg WHO,</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia enzalutamidem lub octanem abirateronu,</li> <li>• progresja po terapii docetakselem</li> </ul>	-
<b>Enzalutamid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stan sprawności 0 wg WHO,</li> <li>• brak wcześniejszej chemioterapii lub leczenia octanem abirateronu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stan sprawności 0-1 wg WHO,</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia enzalutamidem lub octanem abirateronu,</li> <li>• progresja po terapii docetakselem</li> </ul>	-
<b>Docetaksel + prednizon/prednizolon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak kwalifikacji do terapii octanem abirateronu lub enzalutamidem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja po terapii octanem abirateronu lub enzalutamidem</li> </ul>	-
<b>Dichlorek radu Ra-223</b>	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przynajmniej 2 uprzednie linie leczenia systemowego (w tym chemioterapia docetakselem)*</li> </ul>
<b>BSC</b>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak kwalifikacji do terapii octanem abirateronu, enzalutamidem lub docetakselem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak kwalifikacji do terapii dichlorkiem radu Ra-223</li> </ul>

\* Wyjątek stanowią pacjenci z przeciwwskazaniami do zastosowania leczenia systemowego

W oparciu o informacje zamieszczone w powyższej tabeli przy szacowaniu udziałów terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia mCRPC przyjęto następujące założenia:

- substancje stosowane w I linii:
  - octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem oraz darolutamidu będą stosowane u pacjentów w stanie sprawności 0 wg klasyfikacji WHO; odsetek pacjentów o stanie sprawności WHO=0 wśród pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii lub leczenia enzalutamidem/octanem abirateronu, oszacowano na podstawie danych z publikacji Fizazi 2016 oraz Miller 2018 na poziomie 76,2%; przyjęto jednakowe udziały octanu abirateronu oraz enzalutamidu,
  - pozostali pacjenci będą kwalifikować się do terapii docetakselem w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem,
- substancje stosowane w II linii:
  - do terapii octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem oraz enzalutamidem będą kwalifikować się pacjenci w stanie sprawności 0-1 wg WHO, którzy nie byli wcześniej leczeni octanem abirateronu ani enzalutamidem, ale w I linii otrzymali docetaksel; odsetek pacjentów WHO=0-1 wśród pacjentów po wcześniejszej chemioterapii,

wynoszący 89,4%, określono na podstawie badań Fizazi 2016 oraz de Bono 2011; przyjęto jednakowe udziały octanu abirateronu i enzalutamidu,

- pacjenci, którzy w I linii stosowali octan abirateronu lub enzalutamidu będą stosować docetaksel,
- reszta pacjentów otrzyma BSC,
- substancje stosowane w III linii:
  - dichlorek radu Ra-223 będzie stosowany przez pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań do terapii tym lekiem; odsetek tych pacjentów wyznaczono w oparciu o dane o liczbie pacjentów leczonych w ramach PL B.56; zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów leczonych dichlorkiem radu w 2019 r. wyniosła 223 osoby, zaś łączna liczba pacjentów objętych PL B.56 w 2019 r. to 2903 osoby; tym samym oszacowano, że dichlorek radu będzie stosowany przez 8% pacjentów,
  - pozostali pacjenci otrzymają BSC.

**Tabela 17.**  
Udziały terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia (w stanie mCRPC) – oszacowanie własne

Substancja	I linia	II linia	III linia
Octan abirateronu	38%	11%	0%
Enzalutamid	38%	11%	0%
Docetaksel	24%	76%	0%
Dichlorek radu Ra-223	0%	0%	8%
BSC	0%	3%	92%

W modelu uwzględniony jest dodatkowo odsetek pacjentów poddawanych kolejnym liniom leczenia. Średnia liczba pacjentów otrzymujących pierwszą, drugą i trzecią linię leczenia jest wyznaczana na podstawie odsetka pacjentów pozostających przy życiu w momencie wystąpienia progresji (rozpoczęcie I, II lub III linii) w każdym z ramion. Czas, w którym dochodzi do pierwszej progresji wyznaczany jest na podstawie uzyskanych w modelu niezdyktowanych lat życia osiągniętych przez pacjentów z populacji docelowej w stanie nmCRPC. W przypadku kolejnych linii wyznaczany jest średni ważony czas, jaki pacjent spędziłby w poprzednich liniach uwzględniając czas trwania leczenia poszczególnymi substancjami pozyskany z literatury (szczegóły w rozdz. 3.6.2).

**Tabela 18.**  
Odsetki pacjentów, u których dochodzi do progresji z uwzględnieniem czasu, po którym następuje progresja

Parameter	DAR + ADT			ADT		
	I linia	II linia	III linia	I linia	II linia	III linia
Czas, po którym dochodzi do progresji [lata]	■	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów, u których doszło do progresji	■	■	■	■	■	■

Finalnie przyjęte w analizie udziały terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia uwzględniające odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 19.**  
Udziały terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	DAR + ADT			ADT		
	I linia	II linia	III linia	I linia	II linia	III linia
Octan abirateronu	■	■	■	■	■	■
Enzalutamid	■	■	■	■	■	■
Docetaksel	■	■	■	■	■	■
Dichlorek radu Ra-223	■	■	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■	■	■

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane z badania ARAMIS, przy czym informacja dotycząca rozpowszechnienia terapii stosowanych w kolejnych liniach była dostępna dla wszystkich linii łącznie. Ze względu na fakt, iż pacjenci w badaniu ARAMIS przyjmowali również substancje inne niż wymienione powyżej, odsetki pacjentów przeskalowano tak, by suma częstości stosowania uwzględnionych substancji była równa 100%.

**Tabela 20.**  
Udziały terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia (w stanie mCRPC) – scenariusz K-2

Substancja	DAR + ADT	ADT
Octan abirateronu	■	■
Enzalutamid	■	■
Docetaksel	■	■
Dichlorek radu Ra-223	■	■
BSC	■	■

### 3.6.2. Dawkowanie leków i czas trwania terapii

Dawkowanie poszczególnych substancji czynnych przyjęto zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych (ChPL) [53–59]. Leuprorelina występuje w postaci ampułko-strzykawek z roztworem do wstrzykiwań (produkt Eligard) lub implantu (produkt Leuprostin). Produkty te mają odmienne dawkowanie: Eligard może być podawany co miesiąc w dawce 7,5 mg, zaś Leuprostin w dawce 3,6 mg raz w miesiącu lub 5 mg co trzy miesiące. Ze względu na fakt, iż koszt miesięcznej terapii produktami zawierającymi leuprorelinę jest jednakowy na potrzeby obliczeń przyjęto miesięczną dawkę wynoszącą 7,5 mg.

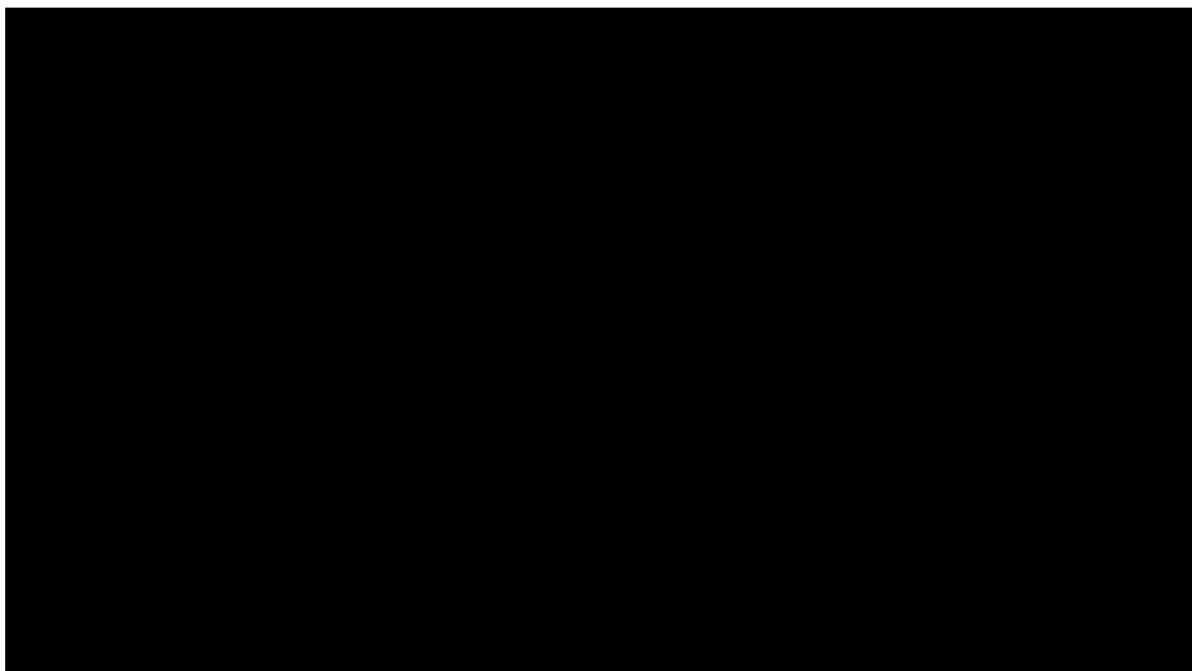
**Tabela 21.**  
**Dawkowanie substancji uwzględnionych w analizie**

Substancja	Dawka na 1 podanie	Częstotliwość podawania	Liczba podań w 28-dniowym cyklu
<b>Darolutamid</b>	1200 mg (4 tabl. po 300 mg)	Codziennie	28
<b>Leuprorelina</b>	7,5 mg	1 raz na miesiąc	0,92
<b>Goserelina</b>	3,6 mg	1 raz co 28 dni	1
<b>Tryptorelina</b>	3,75 mg	1 raz co 28 dni	1
<b>Degarelik</b>	Pierwsze podanie – 240 mg	1 raz	1
	Kolejne podania – 80 mg	1 raz na miesiąc	0,92
<b>Abirateron</b>	1000 mg (4 tabl. po 250 mg)	Codziennie	28
<b>Enzalutamid</b>	160 mg (4 tabl. po 40 mg)	Codziennie	28
<b>Dichlorek radu Ra-223</b>	55 kBq / kg m.c.	1 raz co 28 dni	1
<b>Docetaksel</b>	75 mg/m <sup>2</sup> p.c.	1 raz co 21 dni	1,33
<b>Prednizon / prednizolon</b>	10 mg	Codziennie	28

m.c. – masa ciała

Zgodnie z zapisem proponowanego PL darolutamid stosowany jest do momentu wystąpienia objawów nadwrażliwości na darolutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą, do progresji choroby lub do czasu wystąpienia działań niepożądanych. Czas trwania leczenia DAR określono zgodnie z przebiegiem krzywej czasu trwania leczenia (ToT, ang. *time on treatment*). Krzywe parametryczne zostały dopasowane do danych pacjenckich z badania ARAMIS przez autorów oryginalnego modelu. Uwzględniono dane z datą odcięcia 15 listopada 2019 r. (mediana okresu obserwacji 29,1 mies.). Krzywą Kaplana-Meiera dla ToT wraz z parametrycznymi krzywymi przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 15). Biorąc pod uwagę wartości kryteriów informacyjnych najlepiej dopasowany do danych jest rozkład Weibulla, a kolejno rozkład Gompertza (Tabela 22). W analizie podstawowej przyjęto rozkład Gompertza jako najbardziej zasadny z klinicznego punktu widzenia. W przypadku pozostałych rozkładów 5%–20% pacjentów po 10 latach nadal pozostaje aktywnie leczona, co jest mało prawdopodobne. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono krzywą Weibulla i uogólnioną gamma (drugie i trzecie w kolejności dopasowanie względem AIC/BIC), scenariusz ToT-1, ToT-2.

**Wykres 15.**  
**Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe ToT dla DAR + ADT**



KM – krzywa Kaplana-Meiera

**Tabela 22.**  
**Ocena stopnia dopasowania parametrycznych krzywych ToT do danych z badania ARAMIS – DAR + ADT**

Rozkład	DAR + ADT	
	AIC	BIC
Wykładniczy	7874,0	7878,9
Weibulla	7822,3	7832,0
Gompertza	7817,6	7827,3
Log-logistyczny	7850,4	7860,2
Log-normalny	7922,4	7932,1
Uogólniony gamma	7817,8	7832,3

ADT jest stosowane w całym horyzoncie czasowym analizy w ramieniu komparatora oraz jako terapia dodana do terapii DAR zgodnie z krzywą MFS.

Czas trwania terapii lekami stosowanymi w leczeniu mCRPC przyjęto zgodnie z oryginalnym modelem. Czas trwania terapii abirateronem oraz enzalutamidem został przyjęty na podstawie mediany czasu trwania leczenia przedstawionej w raportach złożonych do NICE: TA387 [60] oraz TA377 [9]. Czas trwania terapii dichlorkiem radu przyjęto zgodnie z wewnętrznymi ustaleniami firmy Bayer. W przypadku docetakselu średni czas oszacowano na podstawie danych z badania ARAMIS (punkt odcięcia danych wrzesień 2018 r.). przyjęto, że średni czas trwania terapii BSC będzie odpowiadał średniemu czasowi trwania pozostałych terapii. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 23.**  
**Czas trwania terapii mCRPC uwzględniony w modelu**

Substancja	Mediana czasu trwania terapii [miesiące]	Mediana czasu trwania terapii [28-dniowe cykle]	Pierwotne źródło
Octan abirateronu	13,8	15,0	NICE TA387
Enzalutamid	17,7	19,3	NICE TA377
Docetaksel	■	■	Badanie ARAMIS
Dichlorek radu Ra-223	■	■	Dane Bayer
BSC	9,7	10,5	Założenie

## 3.7. Koszty

### 3.7.1. Koszty interwencji i komparatorów

#### 3.7.1.1. Koszt darolutamidu

W analizie przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Nubeqa® preparat będzie finansowany w ramach istniejącego PL B.56 o odpowiednio zmienionych zapisach.

Cenę zbytu netto preparatu Nubeqa® uzyskano od Wnioskodawcy. Cenę urzędową oraz hurtową obliczono przy zastosowaniu stawki VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5% (Tabela 24). Przyjęto, że finansowanie leczenia pacjentów odbywać się będzie w ramach nowej grupy limitowej. Szczegóły zamieszczono w analizie wpływu na budżet [61].

**Tabela 24.**  
**Koszt preparatu Nubeqa®**

■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■



### 3.7.1.2. Koszty jednostkowe komparatorów

Substancje czynne składające się na ADT finansowane są w ramach wykazu A leków refundowanych, tym samym w praktyce występuje dopłata pacjenta do każdego opakowania leku. W niniejszej analizie uznano, że koszt ten jest niewielki i tym samym, jak przedstawiono w rozdz. 2.5 uwzględniono wyłącznie perspektywę płatnika publicznego.

Nieodnaleziono informacji o realnych cenach leków poprzez odnalezienie danych z przetargów na zakup leków. Koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład ADT stosowanych w leczeniu nmCRPC jak również w stanie mCRPC wyznaczono zatem na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych (WLR), zaczerpniętych z serwisu IkarPro, jako średnia cena za mg substancji czynnej ważona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie 01.2019 r. – 12.2019 r. [62].

**Tabela 25.**  
Koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład ADT

Substancja	Cena NFZ za mg
Goserelina	47,70 zł
Leuprorelina	25,47 zł
Tryptorelina	49,19 zł
Degareliks	6,79 zł

### 3.7.1.3. Podsumowanie kosztów terapii

W poniższej tabeli zestawiono koszty terapii ponoszone w 28-dniowym cyklu, które wyznaczono z uwzględnieniem dawkowania oraz rozpowszechnienie terapii opisanymi w rozdziale 3.6. Koszt terapii DAR naliczany jest w modelu proporcjonalnie do czasu trwania terapii darolutamidem w oparciu o krzywą ToT. Natomiast koszt terapii ADT dodanej do terapii DAR oraz stosowanej w ramieniu ADT naliczane są zgodnie z krzywą MFS.

**Tabela 26.**  
28-dniowy koszt terapii uwzględniony w analizie

Substancja	Koszt NFZ
DAR – z uwzględnieniem RSS	██████████
DAR – bez uwzględnienia RSS	██████████
ADT – pierwszy cykl	198,40 zł
ADT – kolejne cykle	180,19 zł

### 3.7.2. Koszty podania interwencji i komparatorów

DAR dostępny jest w postaci tabletek. W związku z tym przyjęto, że jego podanie nie wiąże się z poniesieniem dodatkowych kosztów. Kolejne opakowania przepisywane są pacjentom w trakcie wizyt kontrolnych wykonywanych w ramach monitorowania terapii w programie lekowym.

Leki wchodzące w skład ADT stosowane są we wstrzyknięciu podskórnym lub podawane doustnie. Przyjęto, że koszt podania substancji stosowanych podskórnym będzie rozliczany zgodnie z wyceną punktową świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu* [20]. Wycenę punktu obliczono na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2020 ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie urologii [21] (Tabela 27).

**Tabela 27.**  
Koszt podania substancji stosowanych podskórnym wchodzących w skład ADT

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ na 1 podanie
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	67	0,99 zł	66,21 zł

### 3.7.3. Koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii

Terapia DAR finansowana będzie w ramach programu lekowego, zatem monitorowanie terapii będzie rozliczane zgodnie z przyjętym ryczałtem za diagnostykę ogłoszonym w stosownym zarządzeniu NFZ. Zakres i częstotliwość badań diagnostycznych wykonywanych w ramach proponowanego PL jest zbliżona do schematu monitorowania abirateronem, enzalutamidem i dichlorkiem radu Ra-223 w ramach istniejącego PL B.56 „*Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)*”. W związku z tym kwotę rocznego ryczałtu za diagnostykę w proponowanym PL przyjęto na poziomie ryczałtu za diagnostykę w PL B.56 na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ nr 50/2020/DGL [22] (Tabela 28). Koszt ten naliczany jest w modelu proporcjonalnie do czasu trwania terapii darolutamidem w oparciu o krzywą ToT.

**Tabela 28.**  
Koszt kwalifikacji i monitorowania terapii z zastosowaniem DAR

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Roczny koszt NFZ	28-dniowy koszt NFZ
5.08.08.000006 3	Diagnostyka w programie leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	2 758,08 zł	211,43 zł

Koszt monitorowania terapii z zastosowaniem ADT zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla abirateronu (AE Zytiga) stosowanego przed chemioterapią, będącym przedmiotem oceny AOTMiT w ramach zlecenia nr 108/2015 [23]. Podana wartość odzwierciedla stan na 2015 rok, zatem koszt aktualny na 2020 roku wyznaczono w oparciu o wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie” za lata 2016-2019 [24]. Szczegóły zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 29, Tabela 30).

Wyznaczony koszt odpowiada również kosztowi monitorowania pacjentów będących w stanie nmCRPC w ramieniu DAR + ADT, a więc w okresie po zakończeniu terapii DAR + ADT zgodnie z krzywą ToT do wystąpienia przerzutów.

**Tabela 29.**  
Wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem w latach 2016–2019

Wskaźnik	2016	2017	2018	2019	Wartość skumulowana za lata 2016-2019
CPI	99,2	101,2	102,0	103,2	105,7

**Tabela 30.**  
Koszt monitorowania terapii ADT oraz w stanie nmCRPC

30-dniowy koszt NFZ w 2016 roku	28-dniowy koszt NFZ w 2016 roku	Zaktualizowany 28-dniowy koszt
82,30 zł	76,81 zł	81,17 zł

### 3.7.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono występowanie działań niepożądanych stopnia 3.-4. oraz objawowych zdarzeń kosztnych. Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.5. Przyjęto, że ich leczenie (poza leczeniem zmęczenia i spadku masy ciała) wiąże się z hospitalizacją. Koszty leczenia analizowanych zdarzeń wyznaczono w oparciu o średnią wartość jednostek hospitalizacji raportowaną w ramach statystyk JGP (dane za rok 2018) [25]. Wyboru grup JGP dokonano w oparciu o przypisane do nich kody ICD-10, tak by w możliwie największym stopniu odpowiadały one rozpatrywanym zdarzeniom niepożądanym. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczane są w modelu jednorazowo w momencie rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem danej terapii.

**Tabela 31.**  
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4.

AE	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji
Anemia	S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >10 dni	12 885	5 043,10 zł
	S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >1 dnia	23 357	1 595,41 zł
	S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony <2 dni	17 176	562,29 zł
	Średni koszt leczenia anemii		2094,84 zł
Artralgia	H89C Choroby niezapalne kości i stawów <4 dni	13 609	692,12 zł
	H89D Choroby niezapalne kości i stawów >3 dni	19 790	2 353,89 zł
	Średni koszt leczenia artralgi		1634,52 zł
Ból pleców	H56C Zespoły bólowe kręgosłupa <4 dni	3100	703,23 zł

AE	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji
	H56D Zespoły bólowe kręgosłupa >3 dni	5027	1 653,25 zł
	Średni koszt leczenia bólu pleców		1 290,87 zł
<b>Biegunka</b>	K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe	11 527	1 688,95 zł
<b>Nadciśnienie</b>	E86 Nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	980	5 760,72 zł
<b>Nudności</b>	F46 Choroby jamy brzusznej		1 576,46 zł
<b>Ból kończyn</b>	H86 Choroby tkanek miękkich	7068	1 208,94 zł
<b>Wysypka</b>	J49 Łagodne choroby dermatologiczne	25 138	1 078,06 zł
<b>Zatrzymanie moczu</b>	L27 Zaburzenia odpływu moczu	1808	598,73 zł
<b>Infekcja układu moczowego</b>	L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych	17 056	1 459,68 zł
<b>Zmęczenie</b>	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	-	33,60 zł
<b>Spadek masy ciała</b>	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	-	33,60 zł
<b>Upadki</b>	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	-	33,60 zł
<b>Średni koszt leczenia AEs w ramieniu DAR + ADT</b>			<b>252,14 zł</b>
<b>Średni koszt leczenia AEs w ramieniu ADT</b>			<b>178,64 zł</b>

Średni koszt leczenia AEs wyznaczono przy uwzględnieniu odsetka pacjentów, u których wystąpiły poszczególne AEs

**Tabela 32.**  
**Koszty leczenia objawowych zdarzeń kostnych**

SSE	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji
<b>Patologiczne złamania kości</b>	H56C Zespoły bólowe kręgosłupa < 4 dni	3100	703,23 zł
	H56D Zespoły bólowe kręgosłupa >3 dni	5 027	1 653,25 zł
	Średni koszt leczenia patologicznych złamań kości		1 290,87 zł
<b>Zespół uciskowy rdzenia</b>	A87A Inne choroby układu nerwowego >17 r.ż.	51 912	1 882,63 zł
<b>Średni koszt leczenia SSEs w ramieniu DAR + ADT</b>			<b>3,95 zł</b>
<b>Średni koszt leczenia SSEs w ramieniu ADT</b>			<b>5,73 zł</b>

Średni koszt leczenia SSEs wyznaczono przy uwzględnieniu odsetka pacjentów, u których wystąpiły poszczególne SSEs

W trakcie prac nad analizą na stronie NFZ opublikowano dane dotyczące średniej wartości jednostek hospitalizacji dla roku 2019. Ze względu na znikomą różnicę w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych wynikającą z uwzględnienia nowszych danych (zmiana względem ich wartości wyznaczonych na podstawie danych dla roku 2018 wynosi w ramieniu DAR + ADT 9,85 zł, a w ramieniu ADT 7,72 zł), dane z roku 2019 uwzględniono w analizie wrażliwości (scenariusz K-4).

### 3.7.5. Koszty leczenia po progresji

W modelu uwzględniono koszty aktywnego leczenia pacjentów będących w stanie mCRPC obejmującego maksymalnie trzy linie leczenia. Na koszty kolejnych linii leczenia składają się koszty terapii (octanem abirateronu, enzalutamidem, docetakselem, dichlorkiem radu Ra-223, BSC), podania leków oraz monitorowania leczenia. Koszty te zostały wyznaczone przy uwzględnieniu schematów dawkowania, udziałów substancji stosowanych w kolejnych liniach oraz czasu trwania terapii poszczególnymi lekami (patrz rozdz. 3.6). Dodatkowo przyjęto, że wymagane jest ciągłe monitorowanie stanu zdrowia pacjenta po zakończeniu aktywnego leczenia.

#### Koszty jednostkowe leków

Celem określenia kosztów jednostkowych substancji czynnych stosowanych w leczeniu mCRPC przyjęto następujące założenia:

1. posłużono się danymi zawartymi w komunikatach NFZ dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii,
2. w przypadku braku danych z punktu 1 poszukiwano przetargów na zakup poszczególnych substancji czynnych,
3. porównano ceny jednostkowe leków wyznaczone w oparciu o dane z przetargów z limitem finansowania w oparciu o WLR,
4. w przypadku braku danych w przetargach przyjęto ceny wyznaczone na podstawie WLR.

W opublikowanym przez NFZ komunikacie DGL nie odnaleziono danych dotyczących średniego kosztu rozliczenia analizowanych substancji czynnych. W związku z tym poszukiwano informacji o realnych cenach poprzez odnalezienie danych z przetargów na zakup leków. Dla każdego leku, dla którego szukano informacji o cenach w przetargach sprawdzono limit finansowania przez NFZ, zgodnie z obowiązującym WLR.

**Tabela 33.**  
Ceny leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia w odnalezionych przetargach

Przetarg	Dawka	Opakowanie	Ilość opakowań w ramach przetargu	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
<b>Octan abirateronu</b>					
[26]	tabl. 500 mg	60 tabl.	3600	411 156,00 zł	0,23 zł
[27]	tabl. 500 mg	60 tabl.	30	205 564,07 zł	0,23 zł
[28]	tabl. 500 mg	60 tabl.	25	171 303,39 zł	0,23 zł
[18]	tabl. 250 mg	120 tabl.	30	205 564,20 zł	0,23 zł
[16]	tabl. 500 mg	60 tabl.	350	2 398 247,46 zł	0,23 zł
<b>Średnia ważona cena</b>					<b>0,23 zł</b>
<b>Limit finansowania</b>					<b>0,47 zł</b>

Przetarg	Dawka	Opakowanie	Ilość opakowań w ramach przetargu	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
<b>Enzalutamid</b>					
[29]	tabl. 40 mg	112 tabl.	120	1 035 072,43 zł	1,93 zł
[26]	tabl. 40 mg	112 tabl.	4480	345 024,37 zł	1,93 zł
[17]	tabl. 40 mg	112 tabl.	13	112 132,85 zł	1,93 zł
[17]	tabl. 40 mg	112 tabl.	6	51 753,62 zł	1,93 zł
[30]	tabl. 40 mg	112 tabl.	32	276 019,32 zł	1,93 zł
[28]	tabl. 40 mg	112 tabl.	40	345 024,14 zł	1,93 zł
<b>Średnia ważona cena</b>					<b>1,93 zł</b>
<b>Limit finansowania</b>					<b>3,12 zł</b>
<b>Dichlorek radu Ra-223</b>					
[31]	6 ml	1 fiolka	60	1 220 119,85 zł	3,08 zł
[32]	6 ml	1 fiolka	50	1 016 766,54 zł	3,08 zł
<b>Średnia ważona cena</b>					<b>3,08 zł</b>
<b>Limit finansowania</b>					<b>3,24 zł</b>
<b>Docetaksel</b>					
[29]	20mg/1ml	1 fiolka	200	17 010,00 zł	0,85 zł
[29]	20mg/4ml	1 fiolka	200		
[26]	160mg	1 fiolka	150	22 834,98 zł	0,71 zł
[26]	80 mg	1 fiolka	100		
[17]	20 mg	1 fiolka	90	29 001,30 zł	0,74 zł
[17]	80 mg	1 fiolka	135		
[17]	160 mg	1 fiolka	165		
[15]	80 mg	1 fiolka	500	43 205,40 zł	0,82 zł
[15]	20 mg	1 fiolka	650		
[16]	160 mg	1 fiolka	1500	43 205,40 zł	0,82 zł
<b>Średnia ważona cena</b>					<b>0,81 zł</b>
<b>Limit finansowania</b>					<b>1,70 zł</b>

W przypadku wszystkich analizowanych substancji dostępnych w ramach programów lekowych lub katalogu chemioterapii ceny jednostkowe uzyskane w oparciu o dane z przetargów okazały się być niższe niż w przypadku cen wyznaczonych w oparciu o WLR. W analizie podstawowej przyjęto ceny uzyskane na podstawie przetargów. W analizie wrażliwości uwzględniono ceny zgodnie z WLR (scenariusz K-3). Cenę jednostkową prednizonu/prednizolonu wyznaczono w oparciu o WLR. W obu wariantach analizy przyjęto taką samą cenę.

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie obliczonych cen jednostkowych leków zawierających poszczególne substancje czynne.

**Tabela 34.**  
Ceny jednostkowe leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia uwzględnione w analizie

Substancja	Koszt NFZ na podstawie przetargów	Koszt NFZ na podstawie WLR
Octan abirateronu	0,23 zł	0,47 zł
Enzalutamid	1,93 zł	3,12 zł
Dichlorek radu Ra-223	3,08 zł	3,24 zł
Docetaksel	0,81 zł	1,70 zł
Prednizon/prednizolon	0,06 zł	0,06 zł

### Koszty podania leków

Przyjęto, że podanie leków w postaci tabletek (octan abirateronu oraz enzalutamid) nie wiąże się z dodatkowymi kosztami – pacjent przyjmuje leki samodzielnie, a kolejne opakowania przepisywane są w trakcie wizyt monitorujących. Jednostkowy koszt podania dichlororku radu Ra-223 zaczerpnięto z zarządzenia nr 50/2020/DGL dotyczącego programów lekowych, natomiast koszt podania docetakselu przyjęto na podstawie zarządzenia nr 24/2020/DGL dotyczącego leczenia szpitalnego w zakresie chemioterapii [22, 33]. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 35.**  
Jednostkowe koszty podania leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt NFZ na 1 podanie
5.08.07.0000021	Przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichlororku radu Ra-223	600,00 zł
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92 zł

### Koszty monitorowania terapii

Monitorowanie leczenia substancjami dostępnymi w ramach PL B.56 (octan abirateronu, enzalutamid i dichlorek radu Ra-223) będzie rozliczane ryczałtem za diagnostykę. Wysokość ryczałtu przyjęto na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ nr 50/2020/DGL [22]. Natomiast monitorowanie terapii docetakselem będzie odbywać się w ramach świadczenia Okresowa ocena skuteczności chemioterapii. Ocena nie może odbywać się częściej niż raz w miesiącu i rzadziej niż raz na trzy miesiące, w związku z tym w analizie przyjęto rozliczanie co 2 miesiące.

**Tabela 36.**  
Koszty monitorowania leczenia po progresji choroby

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość świadczenia	28-dniowy koszt NFZ
5.08.08.0000063	Diagnostyka w programie leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	2 758,08 zł	211,43 zł
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 zł	124,37 zł

## Koszty BSC

Koszty terapii BSC zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla produktu Zytiga [23]. Za koszt BSC przyjęto koszty monitorowania, na które składają się hospitalizacje, wizyty i badania diagnostyczne oraz leki przeciwbólowe. Oszacowany 30-dniowy koszt wyniósł 256,44 zł. Podana wartość odzwierciedla stan na 2015 rok, zatem koszt aktualny na 2020 roku wyznaczono w oparciu o wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie” za lata 2016-2019; por. Tabela 29. Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 37).

**Tabela 37.**  
Koszt monitorowania w stanie mCRPC

30-dniowy koszt NFZ w 2016 roku	28-dniowy koszt NFZ w 2016 roku	Zaktualizowany 28-dniowy koszt
256,44 zł	239,34 zł	252,93 zł

## Koszty monitorowania po zakończeniu aktywnego leczenia

Pomimo, że nie jest prowadzone leczenie przyjęto, że wymagane jest ciągłe monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Przyjęto, że jego koszt będzie odpowiadać wycenienie *świadczenia Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*.

**Tabela 38.**  
Koszty monitorowania leczenia po progresji choroby

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość świadczenia	28-dniowy koszt NFZ
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 zł	124,37 zł

## Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono łączne koszty leczenia po progresji w analizie podstawowej (dane z przetargów) oraz w analizie wrażliwości, które wyznaczono z uwzględnieniem dawkowania, rozpowszechnienia terapii oraz czasu trwania terapii opisanymi w rozdziale 3.6.

**Tabela 39.**  
Podsumowanie kosztów leczenia po progresji – analiza podstawowa

Substancja	Koszt terapii	Koszt podania	Koszt monitorowania
Octan abirateronu + prednizon / prednizolon	96 187,77 zł	0,00 zł	3 171,79 zł
Enzalutamid	166 057,71 zł	0,00 zł	4 070,47 zł
Dichlorek radu Ra-223	71 761,48 zł	3 048,00 zł	1 074,08 zł
Docetaksel + prednizon / prednizolon	471,21 zł	1 405,57 zł	336,25 zł
BSC	-	-	2 658,05 zł
<b>Łącznie – DAR + ADT</b>	<b>93 256,00 zł</b>	<b>1 059,10 zł</b>	<b>4 246,54 zł</b>



Substancja	Koszt terapii	Koszt podania	Koszt monitorowania
<b>Łącznie – ADT</b>	<b>111 228,13 zł</b>	<b>1 241,16 zł</b>	<b>4 992,68 zł</b>

**Tabela 40.**  
Podsumowanie kosztów leczenia po progresji – analiza wrażliwości

Wariant analizy	DAR + ADT	ADT
<b>Scenariusz K-2</b>	168 678,44 zł	201 203,96 zł
<b>Scenariusz K-3</b>	48 366,28 zł	57 789,88 zł

### 3.7.6. Koszty opieki terminalnej

Koszty opieki terminalnej zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla apalutamidu (AE Erleada) stosowanego u pacjentów z nmCRPC z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, będącym przedmiotem oceny AOTMiT w ramach zlecenia nr 297/2020 [34]. W analizie tej oszacowano 3-miesięczny koszt obejmujący aktywne leczenie paliatywne z zastosowaniem cyklofosfamidu, opiekę w hospicjum oraz leczenie objawowe z zastosowaniem preparatów przeciwbólowych i bisfosfonianów na 10 423,26 zł. Podana wartość odzwierciedla stan na 2019 rok. Ze względu na brak wskaźnika CPI za rok 2020 jest to wartość uwzględniona w niniejszej analizie.

## 4. Charakterystyka modelu

### 4.1. Założenia

- Analiza została przeprowadzona w 27-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywotnym.
- Długość cyklu wynosi 28 dni, w obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu.
- Zastosowano dyskontowanie przy stopie rocznej 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.
- Dane dotyczące efektywności (MFS, OS) terapii DAR + ADT i ADT zaczerpnięto z badania ARAMIS. Analiza MFS została przeprowadzona na danych z datą odcięcia 3. września 2018 r. (mediana okresu obserwacji 17,9 mies.), natomiast OS z datą odcięcia 15. listopada 2019 r. (mediana okresu obserwacji 29,1 mies.)
- Uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4. oraz objawowych zdarzeń kosztnych. Dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanych terapii zaczerpnięto z badania ARAMIS (wrzesień 2018 r.).
- Użyteczność stanu nmCRPC określono na podstawie danych z badania ARAMIS, a stanu mCRPC w oparciu o dane z przeglądu literatury.
- Uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia oraz objawowych zdarzeń kosztnych.
- Uwzględniono koszty terapii analizowanymi interwencjami, ich podania, kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych, kolejnych linii leczenia oraz opieki terminalnej.

### 4.2. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 41).

**Tabela 41.**  
**Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy**

Arkusz	Charakterystyka
<b>Main_Menu</b>	Arkusz umożliwiający przejście do wybranych zakładek.
<b>Introduction</b>	Arkusz przedstawiający charakterystykę modelu.
<b>Controls</b>	Arkusz z podstawowymi ustawieniami modelu.
<b>Results</b>	Arkusz zawierający wyniki analizy deterministycznej.
<b>PSA</b>	Arkusz zawierający wyniki poszczególnych symulacji probabilistycznej analizy wrażliwości.
<b>SA</b>	Arkusz zawierający wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości.
<b>Drug_costs</b>	Zestawienie danych kosztowych dotyczących leków i ich podania.
<b>Subseq_Trt</b>	Zestawienie danych kosztowych dotyczących leczenia po progresji.
<b>MFS</b>	Zestawienie dopasowanych krzywych MFS wraz z wynikami estymacji i wartościami kryteriów informacyjnych.
<b>OS</b>	Zestawienie dopasowanych krzywych OS wraz z wynikami estymacji i wartościami kryteriów informacyjnych.
<b>ToT</b>	Zestawienie dopasowanych krzywych ToT wraz z wynikami estymacji i wartościami kryteriów informacyjnych.
<b>SSE_AE_rates</b>	Zestawienie danych dotyczących częstości wystąpienia AEs oraz SSEs.
<b>Utilities</b>	Zestawienie danych o użyteczności stanów zdrowia oraz spadkach użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych.
<b>HCRU</b>	Zestawienie danych kosztowych dotyczących monitorowania terapii i leczenia paliatywnego.
<b>SSE_AE_costs</b>	Zestawienie danych kosztowych dotyczących leczenia działań niepożądanych.
<b>Parameters</b>	Arkusz zawierający zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie wraz z parametrami wykorzystywanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości. Na arkuszu zestawiono także domyślne wartości parametrów analizy.
<b>PF_Daro</b>	Arkusz obliczeniowy zawierający kalkulację rozkładu kohorty pomiędzy stany zdrowia z naliczaniem efektów zdrowotnych i kosztów w ramieniu DAR + ADT.
<b>PF_ADT</b>	Arkusz obliczeniowy zawierający kalkulację rozkładu kohorty pomiędzy stany zdrowia z naliczaniem efektów zdrowotnych i kosztów w ramieniu ADT.
<b>PF_APA</b>	Arkusz obliczeniowy zawierający kalkulację rozkładu kohorty pomiędzy stany zdrowia z naliczaniem efektów zdrowotnych i kosztów w ramieniu APA + ADT.
<b>SurvivalInputs</b>	Parametryzacja krzywych MFS, OS i ToT.
<b>KM data</b>	Zestawienie krzywych KM analizowanych interwencji wykorzystane w analizie.
<b>Life_table</b>	Arkusz zawierający tablice trwania życia ogólnej populacji Polski.

## 5. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

## 6. Analiza wrażliwości

### 6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 44). W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej. Parametry podlegające zmianie znajdują się na arkuszu *Controls*, o ile nie zaznaczono inaczej. Scenariusze od APA-OS-1 do APA-ToT-2 wpływają wyłącznie na wyniki analizy kosztów-konsekwencji, które zostały przedstawione w aneksie.

**Tabela 44.**  
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
<b>D</b>	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	<i>Discount rate for costs, Discount rate for Lys, Discount rate for QALYs</i> Komórki I26, I28, I30	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
<b>H</b>	Horyzont czasowy (27 lat)	5 lat	<i>Time horizon</i> Komórka I22	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej.
<b>OS-DAR-1</b>	Krzywa OS dla DAR + ADT (r. Weibulla)	r. log-logistyczny	OS ( <i>partitioned survival approach</i> ) <i>Darolutamide</i> Komórka I93	Rozdz. 3.2.1
<b>OS-DAR-2</b>		r. uogólniony gamma		
<b>OS-ADT-1</b>	Krzywa OS dla ADT (r. Weibulla)	r. log-logistyczny	OS ( <i>partitioned survival approach</i> ) ADT Komórka I95	Rozdz. 3.2.1
<b>OS-ADT-2</b>		r. uogólniony gamma		
<b>OS-ADT-IPE</b>	OS ADT (bez uwzględnienia <i>cross-over</i> )	dostosowanie metodą IPE	<i>ARAMIS OS data-cut (parametric curves and ITC HRs)</i> Komórka I89	Rozdz. 3.2.1
<b>OS-ADT-RPSFT</b>		dostosowanie metodą RPSFT		
<b>MFS-DAR-1</b>	Krzywa MFS dla DAR + ADT (r. Weibulla)	r. log-normalny		Rozdz. 3.2.2



Scenariusz	Zmiany parametru (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
<b>MFS-DAR-2</b>		r. uogólniony gamma	<i>MFS (partitioned survival approach) Darolutamide Komórka I83</i>	Rozdz. 3.2.2
<b>MFS-ADT-1</b>	Krzywa MFS dla ADT (r. Weibulla)	r. log-normalny	<i>MFS (partitioned survival approach) ADT Komórka I85</i>	Rozdz. 3.2.2
<b>MFS-ADT-2</b>		r. uogólniony gamma		
<b>Util-1</b>	Użyteczność stanu mCRPC (0,704 NICE TA377, TA580)		<i>Utility data choice option – mCRPC Komórka I113</i>	Rozdz. 3.4
<b>Util-2</b>	Użyteczność stanu nmCRPC ( ) Użyteczność stanu mCRPC (0,704 NICE TA377, TA580)	0,770 (Hechmati 2012) 0,590 (Hechmati 2012)	<i>Utility data choice option – nmCRPC; Utility data choice option – mCRPC Komórki I111, I113</i>	Rozdz. 3.4
<b>BME</b>	Analiza BMC (r. Weibulla dla MFS DAR + ADT, MFS ADT, )	Analiza BME, r. wykładniczy dla MFS DAR + ADT, MFS ADT, )	<i>ARAMIS baseline metastasis assumption; Darolutamide, ADT; Utility data choice option – nmCRPC Komórki I79, I83, I85; I111</i>	Rozdz. 3.2.2; Rozdz. 3.4
<b>ToT-1</b>	Krzywa ToT dla DAR+ADT (r. Gompertza)	r. Weibulla	<i>ToT Darolutamide Komórka I101</i>	Rozdz. 3.6.2
<b>ToT-2</b>		r. uogólniony gamma		
<b>K-1</b>	Udziały terapii ADT (dane NFZ)	100% degarel ks	<i>ADT distribution Komórka I129</i>	Rozdz. 3.6.1
<b>K-2</b>	Udziały kolejnych linii leczenia (obliczenia własne)	Badanie ARAMIS	<i>Source of subsequent treatment distributions Komórka I119</i>	Rozdz. 3.6.1
<b>K-3</b>	Ceny leków (na podstawie danych z przetargów)	Na podstawie danych z WLR	<i>Drug costs source Komórka I117</i>	Rozdz. 3.7.4
<b>K-4</b>	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (statystyki JGP 2018)	Statystyki JGP 2019	<i>AEs, SSEs costs Komórka I131</i>	Rozdz. 3.7.4
<b>APA-OS-1</b>	Krzywa OS dla APA + ADT (r. Weibulla)	r. log-logistyczny	<i>Cost-consequence analysis: Parametric distribution - OS – apalutamide Komórka I63</i>	Rozdz. C.2
<b>APA-OS-2</b>		r. Gompertza		
<b>APA-MFS-1</b>	Krzywa MFS dla APA + ADT (r. Weibulla)	r. log-logistyczny	<i>Cost-consequence analysis: Parametric distribution - MFS – apalutamide Komórka I65</i>	Rozdz. C.2
<b>APA-MFS-2</b>		r. Gompertza		

Scenariusz	Zmianyany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
ITC	Modelowanie APA + ADT i ADT (Krzywe parametryczne z badania SPARTAN)	Porównanie pośrednie metodą Büchera	<i>Cost-consequence analysis: Modelling type</i> Komórka I61	Rozdz. C.2
ADT-MFS-1	Krzywa MFS dla ADT z badania SPARTAN (r. Weibulla)	r. Gompertza	<i>Cost-consequence analysis: Parametric distribution - MFS – ADT</i> Komórka I69	Rozdz. C.2
ADT-MFS-2		r. wykładniczy		
ADT-OS-1	Krzywa OS dla ADT z badania SPARTAN (r. Weibulla)	r. Gompertza	<i>Cost-consequence analysis: Parametric distribution - OS – ADT</i> Komórka I67	Rozdz. C.2
ADT-OS-2		r. log-logistyczny		
APA-ToT-1	Czas trwania terapii APA + ADT (krzywa ToT dla DAR + ADT)	Współczynnik HR DAR + ADT vs APA + ADT dla MFS	<i>ToT Apalutamide</i> Komórka I103	Rozdz. C.3.1
APA-ToT-2		Proporcja między ToT i MFS dla DAR + ADT		

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





## 7. Walidacja

### 7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Podczas walidacji wewnętrznej błędy nie zostały wykryte.

### 7.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie (rozd. A.1). W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono analizę złożoną do kanadyjskiej agencji HTA [63], której wyniki porównano z wynikami niniejszego modelu. W tabeli poniżej zestawiono główne założenia i wyniki opublikowanych analiz oraz niniejszej analizy.

**Tabela 46.**  
Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji

Parametr/wynik	pCODR 10196	Niniejsza analiza
<b>Populacja</b>	Pacjenci z nmCRPC z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów	Pacjenci z nmCRPC z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów
<b>Interwencja</b>	DAR + ADT	DAR + ADT
<b>Komparator</b>	ADT	ADT
<b>Stopa dyskontowa</b>	1,5%	3,5%
<b>Horyzont czasowy</b>	10 lat	27 lat
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>	Badanie ARAMIS	Badanie ARAMIS, NICE TA377, NICE580
<b>Efektywności</b>	Badanie ARAMIS, punkt odcięcia wrzesień 2018 r.	Badanie ARAMIS, dane MFS punkt odcięcia wrzesień 2018 r., dane OS punkt odcięcia listopad 2019 r.,
<b>Czas, po którym ryzyko zgonu w ramieniu ADT jest takie samo jak w ramieniu DAR + ADT</b>	4,3 roku	100 lat

Parametr/wynik	pCODR 10196	Niniejsza analiza
Różnica QALY	0,82	■
Różnica LY	0,93	■

W analizie złożonej do CADTH terapia DAR + ADT została porównana z terapią ADT. Populację docelową stanowili pacjenci z nmCRPC z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów. Dane o skuteczności interwencji i komparatora zaczerpnięto z badania ARAMIS, punkt odcięcia danych dla MFS i OS to wrzesień 2018 r. Użyteczności stanów zdrowia również pochodziły z badania ARAMIS.

W kolejnej tabeli (Tabela 47) zamieszczono wyniki opublikowanej analizy oraz wyniki niniejszej analizy, uzyskane po dostosowaniu odpowiednich parametrów. ■■■■■

**Tabela 47.**  
Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie

Parametr/wynik	pCODR 10196	Niniejsza analiza dostosowana
Różnica QALY	0,82	■
Różnica LY	0,93	■

### 7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. W toku prac nad analizą nie odnaleziono badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

## 8. Podsumowanie i wnioski

### Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text]

### Wyniki ekonomiczne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### Wnioski

Stan choroby u pacjentów z wnioskowanej populacji docelowej jest związany z wysokim ryzykiem progresji do uogólnionego stadium CRPC obciążonego gorszym rokowaniem i wyraźnie niższym przeżyciem całkowitym. Mediana przeżycia wolnego od przerzutów u chorych z nmCRPC w przypadku kontynuacji nieskutecznej ADT wynosi 22 miesiące. Wyniki analizy klinicznej wskazują, że zastosowanie terapii DAR + ADT w miejsce kontynuacji nieskutecznej ADT znamienne wydłuża przeżycie wolne od przerzutów (blisko dwukrotnie wydłużając jego medianę w badaniu ARAMIS), przeżycie wolne od progresji choroby, a także przeżycie całkowite chorych, co przekłada się na wyraźny wzrost liczby lat życia oraz liczby lat życia skorygowanych jakością u chorych leczonych DAR + ADT.

[Redacted text]

Należy zwrócić uwagę, że 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. Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępu do opcji terapeutycznych o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, które umożliwiają wydłużenie przeżycia wolnego od przerzutów, przede wszystkim u pacjentów z dużym ryzykiem ich wystąpienia. Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji DAR w ramach programu lekowego będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tej grupy chorych.

Biorąc pod uwagę opublikowane w ostatnim czasie rekomendacje Prezesa AOTMiT dla leków stosowanych we wskazaniu zbieżnym do wnioskowanego dla DAR, w ramach opracowanej analizy zestawiono dodatkowo koszty i efekty zdrowotne określone oddzielnie dla terapii DAR + ADT i APA + ADT na podstawie wyników badania ARAMIS i SPARTAN. W konsekwencji wyraźnych różnic między uwzględnionymi badaniami klinicznymi opisanymi szczegółowo w analizie klinicznej oraz braku informacji na temat ceny preparatu Erleada (APA) w warunkach polskich odstąpiono od przeprowadzenia analizy inkrementalnej dla porównania tych interwencji. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 9. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Charakterystykę pacjentów determinującą koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) zaczerpnięto z badania ARAMIS. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie.
- Dostępne dane z badania ARAMIS obejmują okres znacznie krótszy niż zakładany horyzont czasowy analizy (27 lat). W związku z powyższym konieczne było przeprowadzenie ekstrapolacji przeżycia poza horyzont czasowy badania ARAMIS.
- Analiza MFS została przeprowadzona na danych z datą odcięcia 3 września 2018 r. po medianie okresu obserwacji wynoszącej 17,9 miesiąca, natomiast OS na danych z datą odcięcia 15 listopada 2019 r., co odpowiada medianie czasu obserwacji wynoszącej 29,1 miesiąca.
- Dane dotyczące przeżycia całkowitego są niedojrzałe, większość pacjentów z obu ramion badania na koniec okresu obserwacji wciąż żyła. Ponadto w badaniu dozwolone było przechodzenie pacjentów na terapię DAR + ADT z terapii ADT (tzw. *cross-over*). W związku z tym ekstrapolacja krzywych OS z badania ARAMIS uwzględniona w analizie obarczona jest niepewnością. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.
- W badaniu ARAMIS dwóch niezależnych badaczy z ośrodka centralnego oceniało wyniki pacjentów pod kątem kryteriów włączenia do badania i oceny skuteczności. [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] Analizę podstawową przeprowadzono z cenzurowaniem przerzutów *baseline* (analiza BMC). Pacjenci z przerzutami *baseline* zostali uwzględnieni w analizie wrażliwości (analiza BME).
- Dane o jakości życia w badaniu ARAMIS były zbierane w początkowym okresie badania, stąd użyteczności po wystąpieniu przerzutów oparte są na niewielkiej liczbie obserwacji i odzwierciedlają wyłącznie początkowe, zazwyczaj bezobjawowe stadium choroby, przez co mogą nie reprezentować użyteczności zdrowotnych dla całego stanu mCRPC (od wystąpienia przerzutów do zgonu). W związku z tym dla stanu mCRPC zdecydowano się przyjąć wartość pozyskaną z literatury. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.
- Ze względu na brak ceny APA obowiązującej w warunkach polskich, cenę leku przyjęto w oparciu o ceny zagraniczne dostępne w refundacji, które pozyskano z serwisu IkarPro oraz niesystematycznego przeglądu literatury.
- Z uwagi na brak ceny i niską wiarygodność porównania pośredniego z APA + ADT nie jest możliwe opracowanie wiarygodnej analizy ekonomicznej dla tego porównania. W związku z tym analizę ekonomiczną dla tego porównania opracowano w formie analizy kosztów-konsekwencji. W analizie

tej przedstawiono jedynie wyniki modelu uzyskane przy uwzględnieniu osobno danych z badania ARAMIS i SPARTAN, bez uwzględniania dodatkowego dostosowania wyników tych badań.

- Stosowanie kolejnych linii leczenia wpływa jedynie na koszty i nie ma odzwierciedlenia w efektach zdrowotnych.
- Przyjęta struktura terapii ADT jest oparta na danych dotyczących sprzedaży poszczególnych substancji w populacji dorosłych mężczyzn, bez rozróżnienia między stadiami choroby. Rzeczywiste zużycie w populacji pacjentów z nmCRPC oraz mCRPC może różnić się od przyjętego w analizie.
- Rozpowszechnienie schematów stosowanych w leczeniu mCRPC określono na podstawie danych epidemiologicznych wynikających z aktualnych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.56. Rzeczywiste zużycie w populacji pacjentów z mCRPC może różnić się od przyjętego w analizie.

## 10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności darolutamidu dodanego do terapii deprivacji androgenów w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów w ramach programu lekowego (PL) B.56 o odpowiednio zmienionych zapisach.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń zgodnie z polskimi wymogami dotyczącymi analizy ekonomicznej.

Skuteczność DAR + ADT oraz ADT w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od przerzutów określono w oparciu o wyniki badania ARAMIS. Dostępne dane obejmują okres znacznie krótszy niż zakładany horyzont czasowy analizy (27 lat), więc konieczne było przeprowadzenie ekstrapolacji przeżycia poza horyzont czasowy badania. Należy zwrócić uwagę, że dane dotyczące OS z badania ARAMIS są niedojrzałe, w związku z tym wyniki analizy danych dotyczących OS (uwzględnione w analizie krzywe parametryczne) obciążone są niepewnością. Ponadto pacjenci mieli możliwość przejścia na terapię DAR + ADT po zakończeniu fazy zaślepionej badania (tzw. *cross-over*), co pozostaje bez wpływu na MFS, ale mogło mieć wpływ na ocenę OS. Niemniej jednak powyższa zmiana związana była z poprawą efektów terapii w grupie ADT, zmniejszając tym samym różnicę między DAR + ADT a ADT.

Przerzuty zostały zidentyfikowane dopiero podczas retrospektywnej weryfikacji dokumentacji medycznej w trakcie trwania badania. Analizę przeprowadzono z cenzorowaniem pacjentów, u których już w momencie włączenia do badania stwierdzono przerzuty odległe (analiza BMC). Brak cenzurowania uwzględniono w analizie wrażliwości, założenie to nie ma istotnego wpływu na wyniki.

W analizie wykorzystano dane dotyczące użyteczności mierzone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, pochodzące wprost z badania ARAMIS, a więc w populacji możliwie najbardziej zbliżonej do rozważanej populacji pacjentów. Niemniej jednak dane o jakości życia w badaniu ARAMIS były zbierane w początkowym okresie badania, stąd użyteczności po wystąpieniu przerzutów oparte są na niewielkiej liczbie obserwacji i odzwierciedlają wyłącznie początkowe, zazwyczaj bezobjawowe stadium choroby, przez co mogą nie reprezentować użyteczności zdrowotnych dla całego stanu mCRPC (od wystąpienia przerzutów do zgonu). W związku z tym dla stanu mCRPC zdecydowano się przyjąć wartość pozyskaną z literatury. Uzyskane w wyniku przeglądu wartości użyteczności obejmowały zakres od 0,6 do 0,8.

W ostatnim czasie AOTMiT wydała pozytywną rekomendację odnoszącą się do finansowania APA w populacji odpowiadającej populacji docelowej niniejszej analizy. DAR i APA należą do tej samej grupy niesteroidowych antyandrogenów drugiej generacji, zasadnym jest więc dokonanie porównania obu interwencji. 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, przez co porównanie pośrednie przeprowadzone na podstawie tych badań obarczone jest zbyt dużą niepewnością i nie pozwala na wnioskowanie o różnicach w efektywności pomiędzy APA i DAR. Dodatkowo nie jest znana cena APA jaką zaproponowano. Brak ceny i niskiej jakości dane kliniczne uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnej analizy ekonomicznej. W związku z tym analiza dla tego porównania została przeprowadzona w formie analizy kosztów-konsekwencji i została przedstawiona jedynie w aneksie. W analizie tej przedstawiono jedynie wyniki modelu uzyskane przy uwzględnieniu osobno danych z badania ARAMIS i SPARTAN, bez uwzględniania dodatkowego dostosowania wyników tych badań. Dla szerszego obrazu zaprezentowano wyniki dla ADT uzyskane zarówno w oparciu o badanie ARAMIS jak i SPARTAN.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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.

## 11. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Darolutamid (Nubeqa) w leczeniu opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. HTA Consulting 2020.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Darolutamid (Nubeqa) w leczeniu opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. HTA Consulting 2020.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388>.
4. Raad A, Kidd R, Patterson K. (2019) Darolutamide for the Treatment of High-Risk Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Cost-Effectiveness Model Technical Report. BresMed Health Solutions.
5. AOTMiT. *Wytyczne oceny technologii medycznych*. 2016.
6. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Kappeler C, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR. (2019) Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 380(13):1235–1246.
7. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Trudel GC, Espina BM, Shu Y, Park YC, i in. (2018) Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 378(15):1408–1418.
8. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Lee JY, Uemura H, De Porre P, Smith A, Brookman-May SD, Li S, Zhang K, Rooney B, i in. (2020) ASCO 2020: Final Survival Results from SPARTAN, A Phase III Study of Apalutamide versus Placebo in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ASCO Annual Meeting Dostęp: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2020/asco-2020-prostate-cancer/121848-asco-2020-final-survival-results-from-spartan-a-phase-iii-study-of-apalutamide-versus-placebo-in-patients-with-nonmetastatic-castration-resistant-prostate-cancer.html> (9.6.2020).
9. TA377 Enzalutamide for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated. NICE 2016 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta377/history> (11.5.2020).
10. TA580 Enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer. NICE 2019 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta580> (20.4.2020).
11. Hechmati G, Arellano J, Haynes I, Gunther O, Worsfold A, Rider A. (2012) PCN118 Impact of Bone Metastases on Quality of Life in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) at High Risk for Developing Bone Metastases. *Value in Health* 15(7):A431.
12. Fizazi K, Shore ND, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Le Berre M-A, Petrenciuc O, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR. (2020) ASCO 2020: Overall Survival Results of Phase III ARAMIS Study of Darolutamide Added to Androgen Deprivation Therapy for Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ASCO Annual Meeting Dostęp: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2020/asco-2020-prostate-cancer/121920-asco-2020-overall-survival-os-results-of-phase-iii-aramis-study-of-darolutamide-daro-added-to-androgen-deprivation-therapy-adt-for-nonmetastatic-castration-resistant-prostate-cancer-nmcrpc.html> (9.6.2020).
13. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, De Porre P, Smith AA, Zhang K, Lopez-Gitlitz A, Smith MR. (2019) Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann. Oncol.* 30(11):1813–1820.
14. Assessment report Erleada. EMA 2018 Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/erleada-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/erleada-epar-public-assessment-report_en.pdf) (9.6.2020).
15. Przetarg (Szpital Pomorskie Sp. z o.o.) D25M/251/N/8-17rj/19 Sukcesywne dostawy produktów leczniczych - substancji stosowanych w terapii onkologicznej. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/203917> (30.3.2020).
16. Przetarg (Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu). Sukcesywna dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz produktów do pielęgnacji skóry z podziałem na 572 zadania.-ZP/PN/21/19/LA/AJ. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/215891>.
17. Przetarg (Specjalistyczny Szpital im. dr Alfreda Sokołowskiego). Dostawa produktów leczniczych, materiałów opatrunkowych, rękawic, wyrobów medycznych, mleka - Zp/30/PN-28/19. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/225842>.

18. Przetarg (Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu). Zakup (dostawa) produktów leczniczych (leków) i wyrobów medycznych- 532 pakiety, nr sprawy EZP/24/19. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/195262>.
19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r>.
20. Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: </zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1822019dsoz,7104.html> (8.4.2020).
21. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (8.4.2020).
22. Zarządzenie Nr 50/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: </zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-502020dgl,7162.html> (8.4.2020).
23. Analiza ekonomiczna. Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Health Quest 2015 Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/108/AW/108\\_AW\\_4351\\_36\\_Zytiga\\_\[octan\\_abirateronu\]\\_rak\\_gruczolu\\_krokowego\\_AE\\_2015.10.08.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/108/AW/108_AW_4351_36_Zytiga_[octan_abirateronu]_rak_gruczolu_krokowego_AE_2015.10.08.pdf) (16.3.2020).
24. GUS. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-lutym-2020-roku,2,100.html> (8.4.2020).
25. Statystyka NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (16.3.2020).
26. Przetarg (Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie) Ogłoszenie o zamówieniu (PL/UE)WSZ-EP-35/2019 - dostawa leków biorących udział w programach lekowych, chemioterapii oraz wspomagających na rok 2020. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/257047> (8.4.2020).
27. Przetarg (Szpital Uniwersytecki nr 2 im dr. Jana Bizuela) NZZ/24/P/19 Dostawa produktów leczniczych, materiałów opatrunkowych i wyrobów medycznych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/223779> (8.4.2020).
28. Przetarg (Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy) WSZSL/DZ-33/19 PRZETARG NIEOGRANICZONY NA DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W RAMACH CHEMIOTERAPII. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/224663> (8.4.2020).
29. Przetarg (Beskidzkie Centrum Onkologii Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej ) Dostawa leków cytotatycznych niezbędnych do realizacji świadczeń z zakresu chemioterapii, programów lekowych i terapeutycznych programów zdrowotnych dla potrzeb Beskidzkiego Centrum Onkologii – Szpitala Miejskiego im. Jana Pawła II w Bielsku – Białej. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/191277> (8.4.2020).
30. Przetarg (Regionalny Szpital Specjalistyczny im. dr Władysława Biegańskiego) Przetarg nieograniczony o wartości szacunkowej o równowartości powyżej 221 000 euro na dostawy leków. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/168592> (8.4.2020).
31. Przetarg (Szpitale Pomorskie Sp. z o.o.) D25M/251/N/18-36rj/19 Sukcesywne dostawy produktu leczniczego zawierającego substancję czynną dichlorek radu-223, stosowanego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w celu realizacji programu lekowego - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/248193> (8.4.2020).
32. Przetarg (Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych I Administracji Z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii W Olsztynie) Przetarg nieograniczony na dostawę produktów leczniczych. ZPZ-54/11/18. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/178495> (8.4.2020).
33. Zarządzenie Nr 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: </zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-242020dgl,7135.html> (8.4.2020).
34. Analiza ekonomiczna. Erleada (apalutamid) w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. Aestimo 2019.
35. AOTMiT. (2019) Komunikat w sprawie wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wys-progu/> (20.2.2020).
36. Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2018 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/> (20.2.2020).
37. Bahl A, Masson S, Malik Z, Birtle AJ, Sundar S, Jones RJ, James ND, Mason MD, Kumar S, Bottomley D, Lydon A, Chowdhury S, Wylie J, de Bono JS. (2015) Final quality of life and safety data for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel in the UK Early Access Programme (EAP) (NCT01254279). *BJU Int.* 116(6):880–887.



38. Dearden L, Shalet N, Artenie C, Mills A, Jackson C, Grant L, Gater A. (2019) Fatigue, treatment satisfaction and health-related quality of life among patients receiving novel drugs suppressing androgen signalling for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 28(1):e12949.
39. Devlin N, Herdman M, Pavesi M, Phung D, Naidoo S, Beer TM, Tombal B, Loriot Y, Ivanescu C, Parli T, Balk M, Holmstrom S. (2017) Health-related quality of life effects of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an in-depth post hoc analysis of EQ-5D data from the PREVAIL trial. *Health Qual Life Outcomes* 15(1):130.
40. Diels J, Hamberg P, Ford D, Price PW, Spencer M, Dass RN. (2015) Mapping FACT-P to EQ-5D in a large cross-sectional study of metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Qual Life Res* 24(3):591–598.
41. Heidenreich A, Chowdhury S, Klotz L, Siemens DR, Villers A, Ivanescu C, Holmstrom S, Baron B, Wang F, Lin P, Shore ND. (2017) Impact of Enzalutamide Compared with Bicalutamide on Quality of Life in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Additional Analyses from the TERRAIN Randomised Clinical Trial. *Eur. Urol.* 71(4):534–542.
42. Lloyd AJ, Kerr C, Penton J, Knerer G. (2015) Health-Related Quality of Life and Health Utilities in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Survey Capturing Experiences from a Diverse Sample of UK Patients. *Value Health* 18(8):1152–1157.
43. Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, Higano CS, Noonberg S, Holmstrom S, Mansbach H, Perabo FG, Phung D, Ivanescu C, Skaltsa K, Beer TM, i in. (2015) Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 16(5):509–521.
44. Nilsson S, Cisko P, Sartor O, Vogelzang NJ, Coleman RE, O'Sullivan JM, Reuning-Scherer J, Shan M, Zhan L, Parker C. (2016) Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann. Oncol.* 27(5):868–874.
45. Saad F, Ivanescu C, Phung D, Loriot Y, Abhyankar S, Beer TM, Tombal B, Holmstrom S. (2017) Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 20(1):110–116.
46. Skaltsa K, Longworth L, Ivanescu C, Phung D, Holmstrom S. (2014) Mapping the FACT-P to the preference-based EQ-5D questionnaire in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Value Health* 17(2):238–244.
47. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. (2010) Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* 26(5):1091–1096.
48. Doyle S, Lloyd A, Walker M. (2008) Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 62(3):374–380.
49. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6(1):84.
50. Armstrong N, Vale L, Deverill M, Nabi G, McClinton S, N'Dow J, Pickard R, BPE Study Group. (2009) Surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: cost effectiveness study. *BMJ* 338:b1288.
51. NICE TA580 Enzalutamide for treating non-metastatic hormone-relapsed prostate cancer [ID1359]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta580/documents/committee-papers> (15.4.2020).
52. Stelmach A, Potemski P. Nowotwory układu moczowo-płciowego *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych* Tom I. 2013.
53. Charakterystyka produktu leczniczego Eligard (leuprorelina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results> (11.5.2020).
54. Charakterystyka produktu leczniczego Zoladex (goserelina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results> (11.5.2020).
55. Charakterystyka produktu leczniczego Diphereline SR (tryptorelina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results> (11.5.2020).
56. Charakterystyka produktu leczniczego Firmagon (degareliks). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results> (11.5.2020).
57. Charakterystyka produktu leczniczego Zytiga (abirateron). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results> (11.5.2020).
58. Charakterystyka produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results> (11.5.2020).
59. Charakterystyka produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu Ra-223). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results> (11.5.2020).
60. TA387 Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated. NICE 2016 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta387/history> (11.5.2020).
61. Analiza wpływu na budżet. Darolutamid (Nubeqa®) w leczeniu opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów.
62. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (11.5.2020).

63. pCODR 10196 Darolutamide (Nubeqa) for non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. CADTH 2020 Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10196DarolutamidenmCRPC\\_inEGR\\_REDACT-ABBREV\\_Post02Apr2020\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10196DarolutamidenmCRPC_inEGR_REDACT-ABBREV_Post02Apr2020_final.pdf) (22.4.2020).
64. (2020) PubMed. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
65. (2020) AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/> (12.2.2020).
66. CADTH. (2020) CADTH -- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (12.2.2020).
67. HAS. (2020) HAS -- Haute Autorité de Santé. Dostęp: <https://www.has-sante.fr/> (12.2.2020).
68. (2020) ISPOR. Dostęp: <https://www.ispor.org/home> (12.2.2020).
69. NICE. (2020) NICE -- The National Institute for Health and Care Excellence. CorporatePage, Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (12.2.2020).
70. SMC. (2020) Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/> (12.2.2020).
71. Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, Graff JN, McQuarrie K, Li S, Hudgens S, Lawson J, Lopez-Gitlitz A, Yu MK, Smith MR, Small EJ. (2018) Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 19(10):1404–1416.
72. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, De Porre P, Smith AA, Brookman-May SD, Li S, Zhang K, i in. (2020) Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* (38):.
73. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Wiedeń, Austria 2017.
74. Pinheiro J, Bates D, DebRoy S, Sarkar D, R Core Team. *nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models*. 2018.
75. Rekomendacja nr 22/2020 z dnia 12 marca 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Erleada (apalutmid) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/297/REK/RP\\_22\\_2020\\_Erleada\\_KW.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/297/REK/RP_22_2020_Erleada_KW.pdf) (19.5.2020).
76. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2020 z dnia 9 marca 2020 roku w sprawie oceny leku Erleada (apalutamidum) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/297/SRP/u\\_10\\_79\\_200309\\_s\\_22\\_erleada\\_apalutamidum\\_w\\_ref\\_zacz.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/297/SRP/u_10_79_200309_s_22_erleada_apalutamidum_w_ref_zacz.pdf) (19.5.2020).
77. Ministère des Solidarités et de la Santé. Dostęp: <http://medicprix.sante.gouv.fr/medicprix/detailPresentation.do?parameter=afficherPresDetail&idPresentation=72760> (19.5.2020).
78. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Dostęp: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/12/10/19A07736/sg> (19.5.2020).
79. Strona greckiego Ministerstwa Zdrowia. Dostęp: <https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/6924-epikairopoihmeno-deltio-timwn-farmakwn-anthrwpinhs-xrhshs-me-enswmatwsh-deltioy-timwn-newn-farmakwn-2019-dioikhtikwn-metabolwn-allaghs-fpa-kai-anaprosarmoghs-timwn-gia-logoy-s-dhmosias-ygeias9%3Ffdl%3D16491&usg=ALkJrhSGESPxx6xwMZHmS27M-W5SM8TDA>.
80. Medicinpriser. Dostęp: <https://www.esundhed.dk/Emner/Laegemidler/Medicinpriser> (19.5.2020).
81. Charakterystyka produktu leczniczego Erleada (apalutamid). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_pl.pdf) (19.5.2020).



## 12. Spis tabel, wykresów i rysunków

### Spis tabel

Tabela 1.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych wykorzystanych w analizie .....	19
Tabela 2.	Podsumowanie źródeł danych kosztowych wykorzystanych w analizie .....	20
Tabela 3.	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	24
Tabela 4.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania ARAMIS – OS .....	27
Tabela 5.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania ARAMIS – MFS, podejście BMC .....	32
Tabela 6.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania ARAMIS – MFS, podejście BME.....	34
Tabela 7.	Podsumowanie założeń dotyczących efektywności analizowanych terapii .....	34
Tabela 8.	Śmiertelność naturalna mężczyzn.....	36
Tabela 9.	Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu na podstawie danych z badania ARAMIS .....	38
Tabela 10.	Średnia ważona użyteczność w stanie mCRPC na podstawie poprzednich raportów HTA .....	39
Tabela 11.	Średnie wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie .....	40
Tabela 12.	Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie .....	40
Tabela 13.	Spadki użyteczności związane z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych.....	41
Tabela 14.	Spadek wyniku QALY dla terapii DAR + ADT oraz ADT .....	41
Tabela 15.	Udziały substancji stosowanych w ramach ADT .....	42
Tabela 16.	Warunki stosowania poszczególnych substancji w leczeniu mCRPC uwzględnione w analizie .....	43
Tabela 17.	Udziały terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia (w stanie mCRPC) – oszacowanie własne .....	44
Tabela 18.	Odsetki pacjentów, u których dochodzi do progresji z uwzględnieniem czasu, po którym następuje progresja.....	44
Tabela 19.	Udziały terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia uwzględnione w analizie podstawowej .....	45
Tabela 20.	Udziały terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia (w stanie mCRPC) – scenariusz K-2 .....	45
Tabela 21.	Dawkowanie substancji uwzględnionych w analizie .....	46
Tabela 22.	Ocena stopnia dopasowania parametrycznych krzywych ToT do danych z badania ARAMIS – DAR + ADT .....	47
Tabela 23.	Czas trwania terapii mCRPC uwzględniony w modelu .....	48
Tabela 24.	Koszt preparatu Nubeqa® .....	48
Tabela 25.	Koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład ADT .....	49
Tabela 26.	28-dniowy koszt terapii uwzględniony w analizie.....	49
Tabela 27.	Koszt podania substancji stosowanych podskórnie wchodzących w skład ADT .....	50
Tabela 28.	Koszt kwalifikacji i monitorowania terapii z zastosowaniem DAR.....	50
Tabela 29.	Wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem w latach 2016–2019.....	51
Tabela 30.	Koszt monitorowania terapii ADT oraz w stanie nmCRPC .....	51
Tabela 31.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4. ....	51
Tabela 32.	Koszty leczenia objawowych zdarzeń kostnych .....	52
Tabela 33.	Ceny leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia w odnalezionych przetargach .....	53
Tabela 34.	Ceny jednostkowe leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia uwzględnione w analizie .....	55
Tabela 35.	Jednostkowe koszty podania leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia .....	55
Tabela 36.	Koszty monitorowania leczenia po progresji choroby .....	55
Tabela 37.	Koszt monitorowania w stanie mCRPC .....	56

Tabela 38.	Koszty monitorowania leczenia po progresji choroby .....	56
Tabela 39.	Podsumowanie kosztów leczenia po progresji – analiza podstawowa .....	56
Tabela 40.	Podsumowanie kosztów leczenia po progresji – analiza wrażliwości .....	57
Tabela 41.	Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy .....	59
Tabela 42.	Wyniki oceny klinicznej .....	60
Tabela 43.	Wyniki analizy podstawowej – z uwzględnieniem RSS .....	61
Tabela 44.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości .....	64
Tabela 45.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem RSS – DAR + ADT vs ADT .....	67
Tabela 46.	Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji .....	69
Tabela 47.	Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie .....	70
Tabela 48.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku .....	84
Tabela 49.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji .....	87
Tabela 50.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE) .....	87
Tabela 51.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC, CRD) .....	88
Tabela 52.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego .....	89
Tabela 53.	Użyteczności stanów zdrowia odnalezione w ramach przeglądu systematycznego [34] .....	91
Tabela 54.	Wyniki analizy podstawowej – bez uwzględnienia RSS .....	95
Tabela 55.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości bez uwzględnienia RSS – DAR + ADT vs ADT .....	99
Tabela 56.	Dopasowanie krzywych parametrycznych dla danych z badania SPARTAN – APA + ADT .....	104
Tabela 57.	Wyniki porównania pośredniego dla DAR + ADT vs APA + ADT w zakresie OS i MFS .....	104
Tabela 58.	Dopasowanie krzywych parametrycznych dla danych z badania SPARTAN – ADT .....	106
Tabela 59.	Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie .....	106
Tabela 60.	Spadek wyniku QALY dla terapii APA + ADT oraz ADT .....	107
Tabela 61.	Odsetki pacjentów, u których dochodzi do progresji z uwzględnieniem czasu, po którym następuje progresja – badanie SPARTAN .....	107
Tabela 62.	Udziały terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia uwzględnione w analizie podstawowej – badanie SPARTAN .....	108
Tabela 63.	Cena opakowania produktu Erleada w wybranych państwach europejskich .....	109
Tabela 64.	Koszty związane z terapią APA + ADT – wariant podstawowy .....	110
Tabela 65.	Koszty leczenia po progresji w ramieniu APA + ADT oraz ADT – analiza wrażliwości .....	110
Tabela 66.	Wyniki oceny klinicznej – analiza kosztów-konsekwencji .....	111
Tabela 67.	Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS – analiza kosztów-konsekwencji .....	111
Tabela 68.	Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS – analiza kosztów-konsekwencji .....	112
Tabela 69.	Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – analiza kosztów-konsekwencji .....	113
Tabela 70.	Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – analiza kosztów-konsekwencji .....	115

## Spis wykresów

Wykres 1.	Krzywe Kaplana-Meiera dla OS dla darolutamidu i placebo .....	25
Wykres 2.	Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe OS dla DAR + ADT .....	26
Wykres 3.	Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe OS dla ADT bez dostosowania .....	26
Wykres 4.	Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe OS dla ADT – dostosowanie metodą IPE .....	27

Wykres 5.	Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe OS dla ADT – dostosowanie metodą RPSFT .....	27
Wykres 6.	Krzywe KM i najlepiej dopasowane parametryczne krzywe OS dla ADT z oraz bez uwzględnienia <i>cross-over</i> .....	28
Wykres 7.	Krzywe Kaplana-Meiera dla MFS dla darolutamidu i placebo – podejście BMC .....	30
Wykres 8.	Krzywe Kaplana-Meiera dla MFS dla darolutamidu i placebo – podejście BME.....	30
Wykres 9.	Parametryczne krzywe MFS dla DAR + ADT – podejście BMC .....	31
Wykres 10.	Parametryczne krzywe MFS dla ADT – podejście BMC.....	31
Wykres 11.	Parametryczne krzywe MFS dla darolutamidu – podejście BME .....	33
Wykres 12.	Parametryczne krzywe MFS dla ADT – podejście BME .....	33
Wykres 13.	Krzywe Kaplana-Meiera oraz parametryczne krzywe OS uwzględnione w analizie .....	35
Wykres 14.	Krzywe Kaplana-Meiera oraz parametryczne krzywe MFS uwzględnione w analizie.....	36
Wykres 15.	Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe ToT dla DAR + ADT .....	47
Wykres 16.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY dla porównania DAR + ADT z ADT – z uwzględnieniem RSS 62	
Wykres 17.	Płaszczyzna opłacalności dla LY dla porównania DAR + ADT z ADT – z uwzględnieniem RSS.....	62
Wykres 18.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DAR + ADT z ADT – z uwzględnieniem RSS .....	63
Wykres 19.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania DAR + ADT z ADT – z uwzględnieniem RSS .....	63
Wykres 20.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY dla porównania DAR + ADT z ADT – bez uwzględnienia RSS .....	96
Wykres 21.	Płaszczyzna opłacalności dla LY dla porównania DAR + ADT z ADT – bez uwzględnienia RSS.....	97
Wykres 22.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DAR + ADT z ADT – bez uwzględnienia RSS.....	97
Wykres 23.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania DAR + ADT z ADT – bez uwzględnienia RSS .....	98
Wykres 24.	Krzywa KM oraz krzywe parametryczne OS dla APA + ADT (badanie SPARTAN) .....	103
Wykres 25.	Krzywa KM oraz krzywe parametryczne MFS dla APA + ADT (badanie SPARTAN).....	103
Wykres 26.	Krzywa KM oraz krzywe parametryczne OS dla ADT (badanie SPARTAN).....	105
Wykres 27.	Krzywa KM oraz krzywe parametryczne MFS dla ADT (badanie SPARTAN) .....	105
Wykres 28.	Krzywe czasu trwania leczenia APA + ADT .....	109

## Spis rysunków

Schemat 1.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych.....	89
------------	--	----

## 13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 48.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
<b>§ 2.</b>		
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.	Rozdz. 3	
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>		
1. analizę podstawową	Rozdz. 5	
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6	
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. Aneks A	
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>		
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;		
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;		
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3	
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1	
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK	
<b>§ 5.3</b>		
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy	
<b>§ 5.4</b>		
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy	
<b>§ 5.5</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.6</b>	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</li> <li>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</li> <li>3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</li> </ol>
	Rozdz. 5
<b>§ 5.7</b>	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdz. 2.10
<b>§ 5.8</b>	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdz. A.2
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>	
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	Tabela 44
<p>2. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	Tabela 44
<p>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	Rozdz. 6.2
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>	
<p>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	Rozdz. 2.5
<p>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	Rozdz. 2.5
<b>§ 5.11</b>	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdz. 2.6
<b>§ 5.12</b>	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Rozdz. Aneks A

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

## Aneks A. Strategie wyszukiwania

### A.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz danych medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- PubMed (w tym MEDLINE) [64],
- AOTMiT [65],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [66],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [67],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [68],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [69],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [70].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 49). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.

**Tabela 49**  
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizy ekonomiczne;</li> <li>• Interwencja – darolutamid;</li> <li>• Populacja z nmCRPC;</li> <li>• Raportowane wie kości efektów zdrowotnych – QALY, LY.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych;</li> <li>• Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia;</li> <li>• Interwencja inna niż darolutamid.</li> </ul>

**Tabela 50.**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	cost-effectiveness OR cost-utility OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 191 242
#2	Nubeqa OR darolutamide	61
#3	#1 AND #2	0
<b>Data przeszukania: 12 maja 2020 r.</b>		

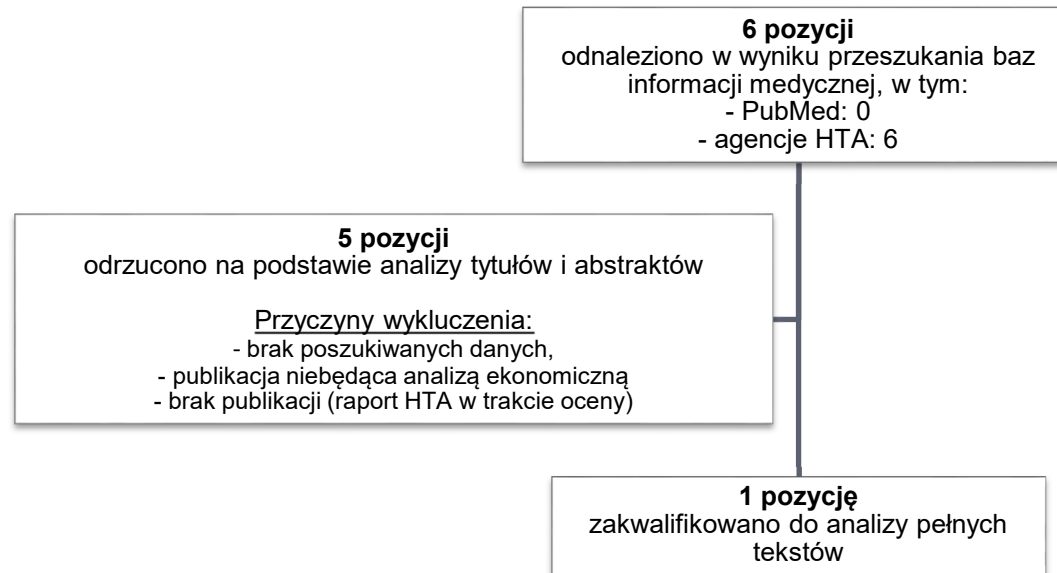
**Tabela 51.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC, CRD)**

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
<b>AOTMiT</b>	Szukaj: <i>darolutamid</i>	0	0
<b>CADTH</b>	Search: <i>darolutamide</i> Result type: <i>Reports</i>	2	1
<b>CRD</b>	Search Any field: <i>darolutamide</i>	0	0
<b>HAS</b>	Les médicaments: <i>Nubeqa</i>	0	0
<b>ISPOR</b>	Keyword: <i>darolutamide</i>	3	0
<b>NICE</b>	Search: <i>darolutamide</i> Document type: <i>Guidance</i>	1	0
<b>SMC</b>	Medicines advice: <i>darolutamide</i>	0	0
<b>Łącznie</b>		<b>6</b>	<b>1</b>
<b>Data przeszukania: 12 maja 2020 r.</b>			

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu oraz przyczyny wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych (Schemat 1). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 rekordów. 1 pozycja została włączona do analizy pełnych tekstów. Charakterystykę odnalezionej analizy zamieszczono w tabeli poniżej.



**Schemat 1.**  
**Schemat selekcji analiz ekonomicznych**



**Tabela 52.**  
**Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego**

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Efektywności	Użyteczności	Stopa dyskontowa	Wyniki
pCODR 10196 [63] (Kanada)	Pacjenci z nmCRPC z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów	DAR + ADT vs ADT	CUA, <i>Partitioned survival</i>	10 lat	Badanie ARAMIS, punkt odcięcia sierpień 2018	Badanie ARAMIS	1,5%	Różnica QALY 0,82 Różnica LY 0,93 ICUR/QALY 141 069 \$

## A.2. Użyteczności

W ramach prac mających na celu odnalezienie wartości użyteczności dla stanów zdrowia w pierwszej kolejności przeanalizowano zawartość przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby ocenionej przez AOTMiT analizy ekonomicznej dla produktu Erleada w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (wskazanie zgodne z analizowanym w ramach niniejszej analizy) [34].

Przegląd został przeprowadzony 4 kwietnia 2019 roku w bazie PubMed oraz Embase, jest zatem aktualny (do 5 lat od momentu publikacji). Przegląd nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania). Zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu: nmCRCP tj. nieprzerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego oraz mCRPC tj. przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego. Wymienione stany są w pełni zgodne ze stanami w niniejszym modelu. Poszukiwano pierwotnych badań użyteczności w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D (wersja EQ-5D-3L lub EQ-5D-5L, zalecana przez wytyczne AOTMiT 2016) [34].

W wyniku przeprowadzonego w ramach AE Erleada przeglądu systematycznego 12 publikacji spełniło kryteria włączenia. Niemniej jednak tylko w 1 publikacji dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia były pełne, tj. na ich podstawie było możliwe określenie wartości użyteczności dla obu stanów zdrowia przyjętych w modelu [34].

Poniżej przedstawiono zidentyfikowane publikacje wraz z użytecznościami i ich charakterystyką (Tabela 53).

**Tabela 53.**  
**Użyteczności stanów zdrowia odnalezione w ramach przeglądu systematycznego [34]**

Publikacja	Metoda pomiaru użyteczności	Stan zdrowia wyróżniony w modelu	Wartość użyteczności	SD		
Hechmati 2012 [11]	EQ-5D	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów, z wysokim ryzykiem przerzutów do kości (N=36)	0,77	0,22		
		Przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (N=165)	0,59	0,30		
Bahl 2015 [37]	EQ-5D-3L	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami, wcześniej leczeni DOC	Przed leczeniem kabazytaksem	0,70	-	
			Po 10 cyklach leczenia	0,82	-	
Dearden 2019 [38]	EQ-5D	Przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego	AA + PRE	Leczeni + nieleczeni CTH (N= 78)	0,84	0,20
				Nieleczeni CTH (N = 49)	0,87	-
			ENZ	Leczeni CTH (N = 29)	0,78	-
				Leczeni + nieleczeni CTH (N = 74)	0,80	0,23
				Nieleczeni CTH (N = 38)	0,79	-
				Leczeni CTH (N=36)	0,80	-
Devlin 2017 [39]	EQ-5D	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami	ENZ (N= 857)	0,85	SE = 0,15	
			Placebo (N = 826)	0,84	SE = 0,17	
Diels 2015 [40]	EQ-5D	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami	Nieleczeni CTH (N = 236)	0,7	SE = 0,02	
			W trakcie leczenia CTH (N = 223)	0,66	SE = 0,02	
			Po CTH (N = 143)	0,6	SE = 0,03	
			Łącznie (N = 602)	0,66	SE = 0,01	
Heidenreich 2017 [41]	EQ-5D	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami	ENZ (N = 184)	0,81	0,20	
			B kalutamid (N=191)	0,83	0,18	

Publikacja	Metoda pomiaru użyteczności	Stan zdrowia wyróżniony w modelu	Wartość użyteczności	SD		
Lloyd 2015 [42]	EQ-5D	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami	Bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu przed CTH (N=50)	0,83	SE = 0,126	
			Z objawami przed CTH (N=50)	0,625	SE = 0,173	
			Aktualnie otrzymujący CTH (N=17)	0,692	SE = 0,219	
			Po CTH (N=46)	0,7	SE = 0,183	
Loriot 2015 [43] (badanie PREVAIL)	EQ-5D	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami	ENZ	Przed leczeniem	0,85	0,15
				Po 61 tyg. leczenia <sup>1</sup>	0,78	-
			PBO	Przed leczeniem	0,84	0,17
				Po 61 tyg. leczenia <sup>1</sup>	0,74	-
Nilsson 2016 [44]	EQ-5D	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami	Rad 223 (N = 220)	0,56	-	
			Placebo (N = 84)	0,50	-	
Saad 2017 [45] (badanie PREVAIL)	EQ-5D	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami z przynajmniej jednym SRE w trakcie badania	Wyjściowo (N = 573)	0,829	SE = 0,154	
			Jakiegokolwiek objawowe zdarzenie kostne (N=162)	-0,11	-	
			Napromieniowanie lub zabieg chirurgiczny kości (N=107)	-0,06	-	
			Patologiczne złamania kości (N=31)	-0,2	-	
			Uszkodzenia rdzenia kręgowego (N=23)	-0,24	-	
Saad 2018 [71] (badanie SPARTAN)	EQ-5D-3L	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (dane Apalutamid (N = 806))	Wyjściowo	0,85	0,17	
			2 cykl	0,84	-	
			3 cykl	0,843	-	
			4 cykl	0,849	-	

Publikacja	Metoda pomiaru użyteczności	Stan zdrowia wyróżniony w modelu	Wartość użyteczności	SD	
		odczytane z wykresu)	5 cykl	0,489	-
			6 cykl	0,845	-
			7 cykl	0,855	-
			9 cykl	0,833	-
			11 cykl	0,845	-
			13 cykl	0,844	-
			17 cykl	0,851	-
			21 cykl	0,858	-
			25 cykl	0,848	-
			29 cykl	0,869	-
			Wyjściowo	0,86	0,17
			2 cykl	0,843	-
			3 cykl	0,843	-
			4 cykl	0,827	-
			5 cykl	0,827	-
			6 cykl	0,841	-
		Placebo (N = 401)	7 cykl	0,841	-
			9 cykl	0,845	-
			11 cykl	0,841	-
			13 cykl	0,85	-
			17 cykl	0,829	-
			21 cykl	0,822	-
			25 cykl	0,82	-

Publikacja	Metoda pomiaru użyteczności	Stan zdrowia wyróżniony w modelu	Wartość użyteczności	SD
		29 cykl	0,86	-
Skaltsa 2014 [46]	EQ-5D	Przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (N=236)	0,688	SE = 0,282

1) Obliczone jako różnica wartości początkowej i zmniejszenia użyteczności w okresie 61 tyg. leczenia  
SE – błąd standardowy; SD – odchylenie standardowe w CTH – chemioterapia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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



## Aneks C. Analiza kosztów-konsekwencji dla porównania DAR + ADT z APA + ADT

### C.1. Metodyka analizy

W ramach 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, przez co porównanie pośrednie przeprowadzone na podstawie tych badań obarczone jest zbyt dużą niepewnością i nie pozwala na wnioskowanie o różnicach w efektywności pomiędzy APA i DAR [2].

AOTMiT wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania APA w leczeniu nmCRPC. Jednocześnie nie jest znana cena leku jaką zaproponowano. Z uwagi na brak ceny i niską wiarygodność porównania pośredniego z APA wiarygodne opracowanie analizy ekonomicznej dla tego porównania nie jest możliwe. W związku z powyższym analizę ekonomiczną dla tego porównania opracowano jedynie w celu spełnienia warunków formalnych. Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy kosztów-konsekwencji (CCA, ang. *Cost-Consequence Analysis*). W analizie tej przedstawiono jedynie wyniki modelu uzyskane przy uwzględnieniu osobno danych z badania ARAMIS i SPARTAN, bez uwzględniania dodatkowego dostosowania wyników tych badań.

Ze względu na wspomnianą wcześniej heterogeniczność badań ARAMIS i SPARTAN w celu podkreślenia różnic między badaniami zaprezentowano wyniki dla ADT uzyskane zarówno w oparciu o badanie ARAMIS jak i SPARTAN. Zestawienie wyłącznie wyników dla DAR + ADT i APA + ADT, nawet bez przeprowadzenia analizy inkrementalnej byłoby niewystarczające, co najlepiej odzwierciedla fakt, że ta sama interwencja, tj. ADT w dwóch badaniach daje zupełnie różne efekty i generuje inne koszty.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3], w ramach analizy wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość. Dodatkowo wyznaczono współczynniki kosztów-efektywności (CER, ang. *Cost-Effectiveness Ratio*) przy zyskanych latach życia (LY) uwzględnionych jako efekt zdrowotny zastosowanego leczenia:

$$CER_L = \frac{\text{koszt}_L}{LY_L}$$

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono jedynie kluczowe dane i założenia dotyczące APA oraz ADT z badania SPARTAN, które nie zostały przedstawione w głównej części dokumentu. Pozostałe założenia pozostają bez zmian.

## **C.2. Efekty zdrowotne (badanie SPARTAN)**

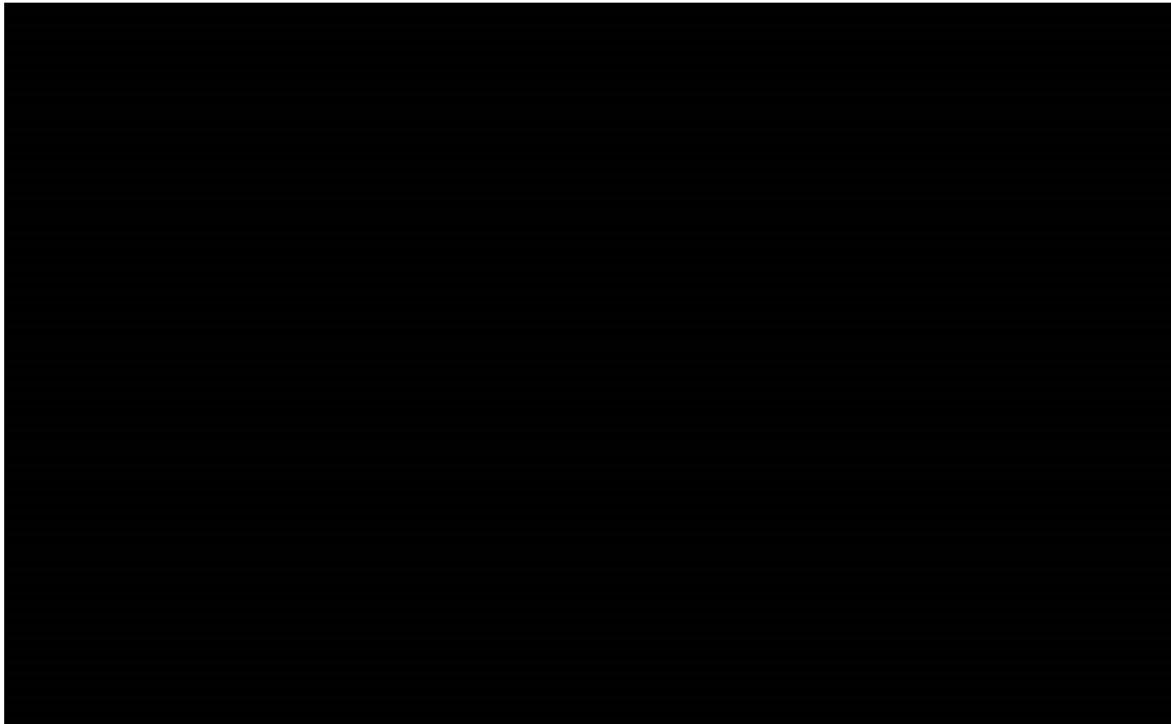
Skuteczność terapii APA + ADT oraz ADT zaczerpnięto z publikacji Small 2020 [9] oraz Smith 2018 [8], tj. badania SPARTAN porównującego APA + ADT z PLC + ADT. Założono, że efekty otrzymane w ramieniu PLC + ADT będą odzwierciedlać efekty kliniczne terapii ADT osiągnane w rzeczywistej praktyce klinicznej. Analiza dla MFS została przeprowadzona na danych z datą odcięcia 19 maja 2017 r. (mediana okresu obserwacji 20,3 miesiąca). Dane w zakresie OS pochodzą z 52 miesięcznego okresu obserwacji (analiza ostateczna). Mediana przeżycia całkowitego w ramieniu APA + ADT wyniosła 73,9 miesiąca, zaś w ramieniu PLC 59,9 miesiąca.

Krzywe MFS i OS szczytano za pomocą programu *CurveSnap*. Do krzywych w ramach niniejszej analizy dopasowano rozkłady: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny oraz log-normalny przy pomocy środowiska R (z wykorzystaniem pakietu *nlme*) [73, 74]. Wyboru krzywych uwzględnionych w analizie dokonano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium Schwarzera (BIC, *Bayesian Information Criterion*) oraz wizualną ocenę dopasowania krzywych.

### **C.2.1. Efektywność APA + ADT**

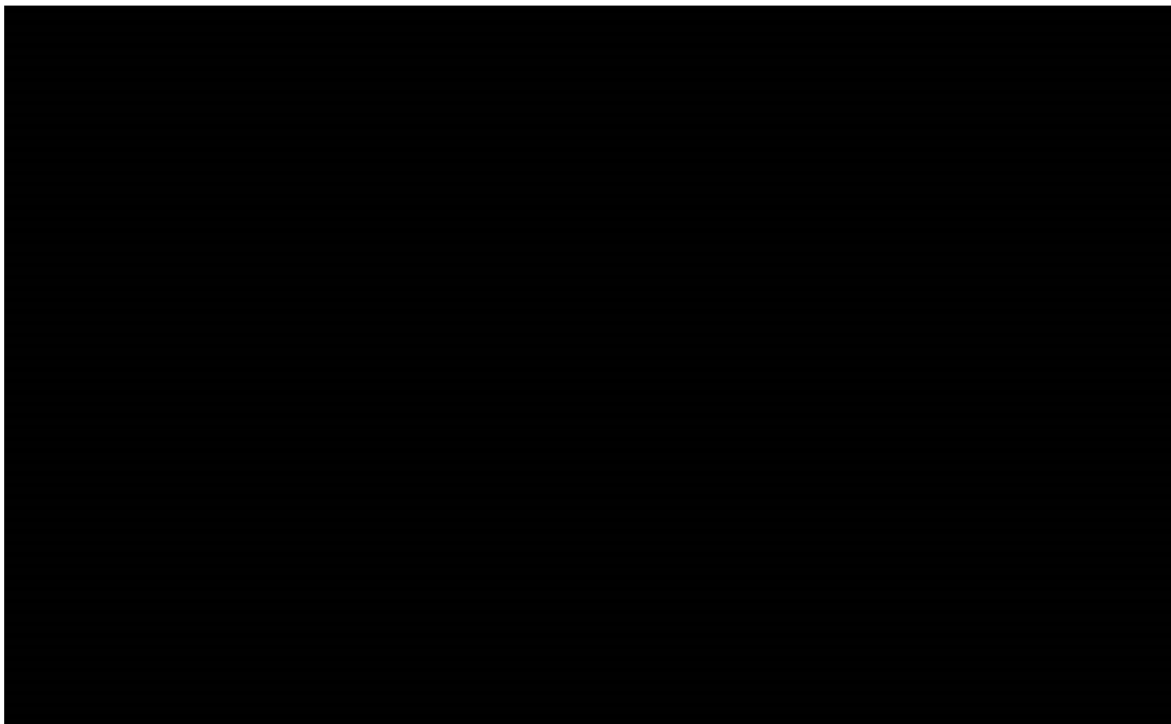
Krzywe KM oraz parametryczne krzywe OS i MFS dopasowane do danych z badania SPARTAN dla APA + ADT zamieszczono na wykresach poniżej.

**Wykres 24.**  
**Krzywa KM oraz krzywe parametryczne OS dla APA + ADT (badanie SPARTAN)**



KM – krzywa Kaplana-Meiera

**Wykres 25.**  
**Krzywa KM oraz krzywe parametryczne MFS dla APA + ADT (badanie SPARTAN)**



KM – krzywa Kaplana-Meiera

W tabeli poniżej zestawiono wartości kryteriów Akaike i Schwarz'a określające jakość dopasowania rozpatrywanych krzywych do danych. Na wykresach zaprezentowano krzywe KM oraz dopasowane krzywe parametryczne.

**Tabela 56.**  
Dopasowanie krzywych parametrycznych dla danych z badania SPARTAN – APA + ADT

Rozkład	OS		MFS	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	-1365,67	-1357,23	-3223,40	-3214,04
Weibulla	-2959,02	-2946,36	-3801,59	-3787,55
Gompertza	-1968,13	-1955,47	-2900,99	-2886,95
Log-logistyczny	-3115,16	-3102,49	-3995,16	-3981,12
Log-normalny	-2971,73	-2959,06	-4060,67	-4046,62

Dla krzywych MFS oraz OS w oparciu o wartości kryteriów AIC i BIC najlepiej dopasowane do danych są rozkład log-logistyczny oraz log-normalny. Wymienione krzywe charakteryzują się jednak długimi ogonami, co daje mało prawdopodobne do osiągnięcia wyniki kliniczne. Najniższe wartości kryteriów zaobserwowano kolejno dla rozkładu Weibulla, który został uwzględniony w analizie zarówno dla MFS, jak i OS. W analizie wrażliwości przetestowano krzywą log-logistyczną (najlepsze dopasowanie) oraz Gompertza (drugie najlepsze dopasowanie po r. Weibulla i dające możliwe do osiągnięcia wyniki kliniczne) – scenariusze APA-OS-1, APA-OS-2, APA-MFS-1, APA-MFS-2.

W ramach analizy wrażliwości efektywność APA + ADT określono w oparciu o wyniki porównania pośredniego względem DAR + ADT przez wspólną grupę referencyjną PLC + ADT, bazującego na danych z badań ARAMIS oraz SPARTAN (scenariusz ITC). Uwzględniono wyniki porównania przeprowadzonego metodą Büchera w ramach analizy klinicznej [2]. Przyjęte w obliczeniach współczynniki HR w zakresie MFS i OS przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 57.**  
Wyniki porównania pośredniego dla DAR + ADT vs APA + ADT w zakresie OS i MFS

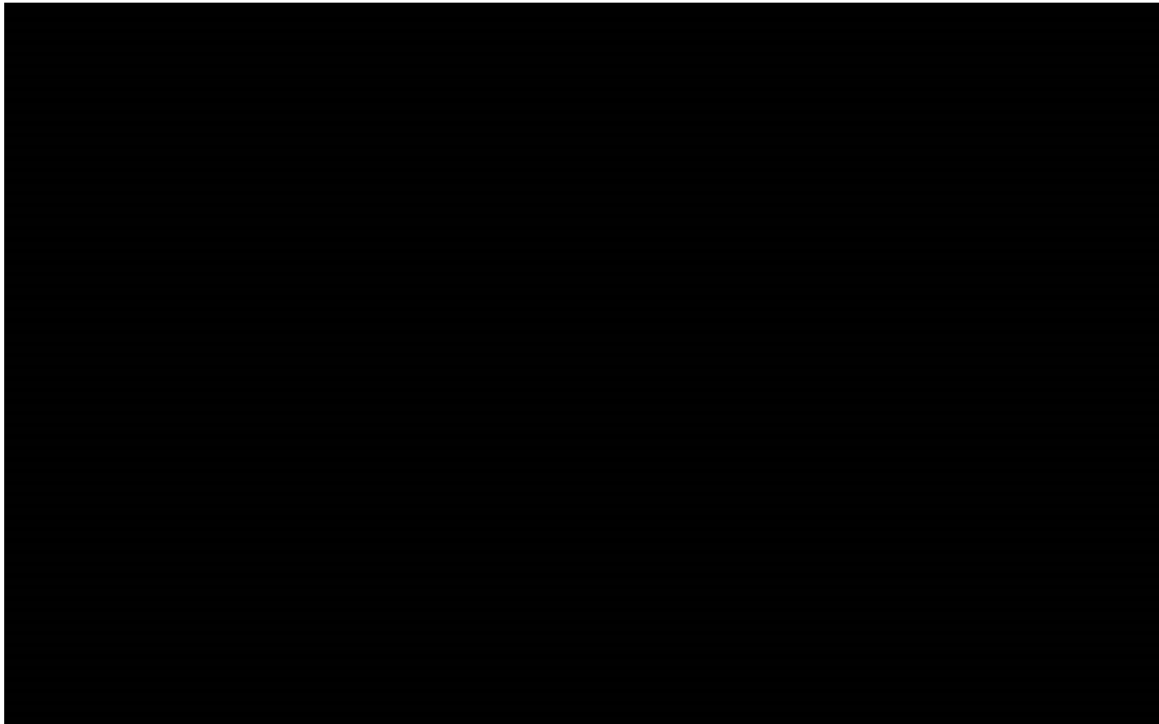
Kategoria	HR DAR + ADT vs APA + ADT	95% CI
OS	■	■
MFS – analiza BMC	■	■

### C.2.2. Efektywność ADT

Krzywe KM oraz parametryczne krzywe OS i MFS dopasowane do danych z badania SPARTAN dla ADT zamieszczono na wykresach poniżej (Wykres 26, Wykres 27).

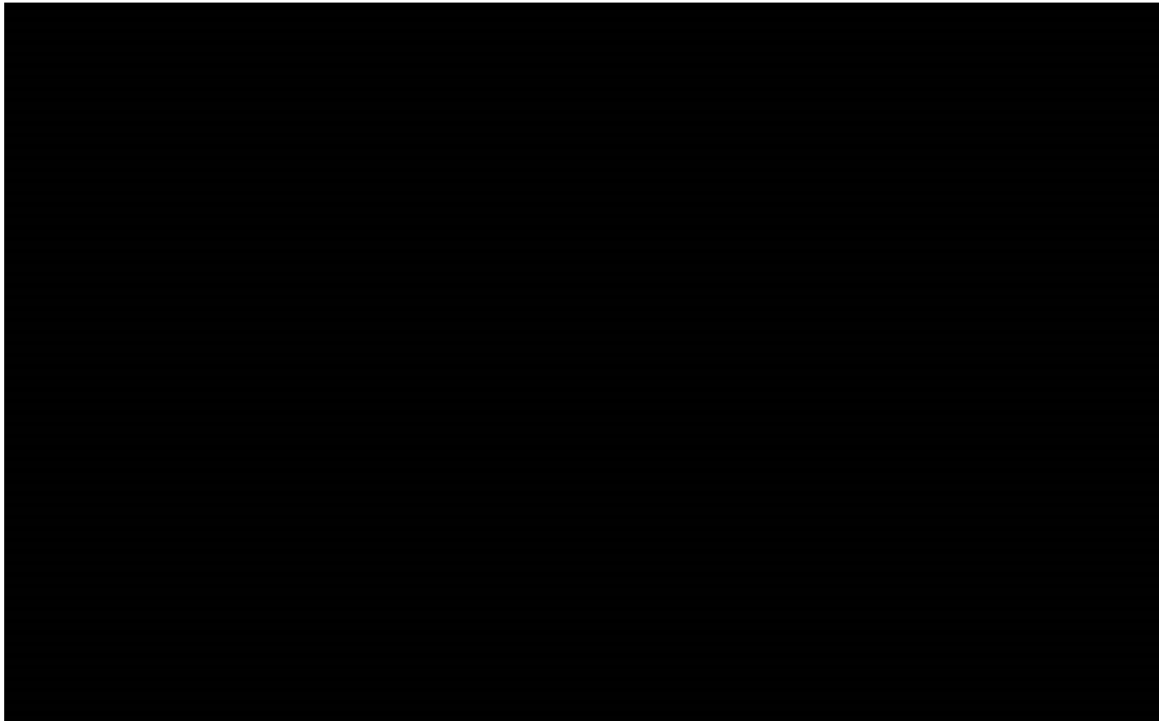


**Wykres 26.**  
**Krzywa KM oraz krzywe parametryczne OS dla ADT (badanie SPARTAN)**



KM – krzywa Kaplana-Meiera

**Wykres 27.**  
**Krzywa KM oraz krzywe parametryczne MFS dla ADT (badanie SPARTAN)**



KM – krzywa Kaplana-Meiera

W tabeli poniżej zestawiono wartości kryteriów Akaike i Schwarza określające jakość dopasowania rozpatrywanych krzywych do danych. Na wykresach zaprezentowano krzywe KM oraz dopasowane krzywe parametryczne.

**Tabela 58.**  
Dopasowanie krzywych parametrycznych dla danych z badania SPARTAN – ADT

Rozkład	OS		MFS	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	-1259,78	-1251,49	-2470,43	-2461,49
Weibulla	-2301,91	-2289,48	-2598,20	-2584,78
Gompertza	-1494,16	-1481,73	-1038,11	-1024,69
Log-logistyczny	-2588,78	-2576,35	-2512,91	-2499,50
Log-normalny	-2645,70	-2633,27	-2543,90	-2530,49

W przypadku OS najniższe wartości kryteriów uzyskano dla rozkładu log-normalnego, a kolejno log-logistycznego i Weibulla. Przyjęcie krzywej log-normalnej czy log-logistycznej daje mało prawdopodobne do osiągnięcia wyniki kliniczne, dlatego w analizie podstawowej przyjęto rozkład Weibulla. Dla MFS rozkład ten odznaczał się najlepszym dopasowaniem do danych, a wizualna ocena nie budzi zastrzeżeń, więc również uwzględniono go w analizie podstawowej. W ramach analizy wrażliwości dla OS przetestowano rozkłady Gompertza oraz log-logistyczny, natomiast dla MFS rozkład Gompertza i wykładniczy – scenariusze ADT-OS-1, ADT-OS-2, ADT-MFS-1, ADT-MFS-2.

### C.2.3. Bezpieczeństwo

W modelu uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4. oraz objawowych zdarzeń kosztnych. Wybrano zdarzenia, które wystąpiły u przynajmniej 5% pacjentów w ramieniu DAR + ADT, APA + ADT lub ADT w dowolnym stopniu ciężkości. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń, zaczerpnięte z badania SPARTAN [8, 13, 14] zamieszczono poniżej.

**Tabela 59.**  
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie

AEs/SSEs	APA (SPARTAN N=803)	ADT (SPARTAN N=398)
Anemia	0,75%	0,25%
Artralgia	0,37%	0,00%
Bóle pleców	1,37%	1,51%
Zmniejszenie wagi	1,49%	0,25%
Biegunka	1,49%	0,50%
Upadki	2,74%	0,75%
Zmęczenie	0,87%	0,25%

AEs/SSEs	APA (SPARTAN N=803)	ADT (SPARTAN N=398)
<b>Nadciśnienie</b>	16,31%	12,31%
<b>Wysypka</b>	5,23%	0,25%
<b>Zatrzymanie moczu</b>	0,87%	2,26%
<b>Zespół uciskowy rdzenia</b>	0,25%	0,00% <sup>a)</sup>

a) brak danych, konserwatywnie przyjęto 0%

W analizie uwzględniono spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. oraz objawowych zdarzeń kostnych. Ich wpływ na jakość życia pacjentów z populacji docelowej został uwzględniony w analizie poprzez jednorazowe obniżenie wyniku QALY w związku z wystąpieniem każdego ze zdarzeń.

**Tabela 60.**  
Spadek wyniku QALY dla terapii APA + ADT oraz ADT

Kategoria	APA + ADT	ADT
Spadek QALY z powodu AEs	-0,00129	-0,00078
Spadek QALY z powodu SSEs	-0,00005	0,00000

### C.3. Zużycie zasobów

#### C.3.1. Udziały terapii stosowanych po progresji

W tabeli poniżej zamieszczono odsetki pacjentów, u których doszło do progresji w ramieniu APA + ADT oraz ADT w oparciu o dane z badania SPARTAN dotyczące czasu, po którym następuje progresja.

**Tabela 61.**  
Odsetki pacjentów, u których dochodzi do progresji z uwzględnieniem czasu, po którym następuje progresja – badanie SPARTAN

Parameter	APA + ADT			ADT		
	I linia	II linia	III linia	I linia	II linia	III linia
<b>Czas, po którym dochodzi do progresji [lata]</b>	4,3	5,3	5,8	1,8	2,9	3,3
<b>Odsetek pacjentów, u których doszło do progresji</b>	66,5%	54,0%	48,8%	88,9%	77,5%	72,1%

Finalnie przyjęte w analizie udziały terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia uwzględniające odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 62.

Udziały terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia uwzględnione w analizie podstawowej – badanie SPARTAN

Substancja	APA+ ADT			ADT		
	I linia	II linia	III linia	I linia	II linia	III linia
<b>Octan abirateronu</b>	25,3%	5,8%	0,0%	33,9%	8,2%	0,0%
<b>Enzalutamid</b>	25,3%	5,8%	0,0%	33,9%	8,2%	0,0%
<b>Docetaksel</b>	15,8%	41,2%	0,0%	21,2%	59,0%	0,0%
<b>Dichlorek radu Ra-223</b>	0,0%	0,0%	3,8%	0,0%	0,0%	5,5%
<b>BSC</b>	0,0%	1,4%	45,1%	0,0%	1,9%	66,5%

### C.3.2. Czas trwania terapii

W analizie ekonomicznej dla produktu Erleada czas trwania terapii APA określono na podstawie przebiegu czasu do zakończenia leczenia (TTTD) [34]. Należy zauważyć, że w badaniu ARAMIS pacjenci znali wyniki oznaczenia PSA. Z kolei w badaniu SPARTAN oznaczenia PSA przeprowadzono w centralnym laboratorium, a pacjenci i lekarze nie znali ich wyników, co odbiega od praktyki klinicznej w Polsce. W konsekwencji występują różnice w przerywaniu terapii w porównywanych ramionach. W związku z tym nie uwzględniono krzywej czasu trwania leczenia z badania SPARTAN.

W analizie podstawowej, zgodnie z założeniami dostarczonego modelu, przyjęto, że czas trwania leczenia APA + ADT jest taki sam jak DAR + ADT (przebiega zgodnie z krzywą ToT dla DAR + ADT). Ze względu na brak współczynnika HR dla ToT dla porównania APA + ADT vs DAR + ADT w analizie wrażliwości założono, że jest on porównywalny ze współczynnikiem HR dla MFS. Zatem do krzywej ToT dla DAR + ADT zastosowano współczynnik HR dla MFS (scenariusz APA-ToT-1). Alternatywnie założono, że proporcja między krzywą ToT a MFS dla APA + ADT będzie taka sama jak dla DAR + ADT. Krzywa ToT jest proporcjonalnie przeliczana względem krzywej MFS na podstawie krzywych dla DAR w każdym cyklu modelu (scenariusz APA-ToT-2).

**Wykres 28.**  
**Krzywe czasu trwania leczenia APA + ADT**



ToT DAR – czas trwania leczenia APA + ADT jest taki sam jak DAR + ADT;  
 MFS HR – do krzywej ToT dla DAR + ADT zastosowano współczynnik HR dla MFS;  
 MFS/ToT – proporcja między krzywą ToT a MFS dla APA + ADT jest taka sama jak dla DAR + ADT

### C.3.3. Koszty

APA nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. Niemniej jednak AOTMiT wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania APA w leczeniu nmCRPC [75]. Jednocześnie nie jest znana cena leku jaką zaproponowano we wniosku. Rada Przejrzystości działająca przy Prezesie AOTMiT zaznaczyła, że koszty leczenia APA nie powinny być wyższe niż koszty leczenia enzalutamidem [76].

Na potrzeby analizy celem odnalezienia informacji dotyczącej ceny produktu Erleada refundowanego w analizowanym wskazaniu w państwach europejskich skorzystano z bazy IkarPro oraz przeszukano zasoby Internetu. Odnaleziono informacje z 4 krajów: Włoch, Francji, Grecji i Danii [77–80]. W tabeli poniżej zamieszczono ceny zbytu netto obowiązujące w wymienionych państwach. W obliczeniach przyjęto najniższą z odnalezionych cen, tj. cenę obowiązującą w Grecji.

**Tabela 63.**  
**Cena opakowania produktu Erleada w wybranych państwach europejskich**

Państwo	Cena obowiązująca w danym państwie	Cena wyrażona w PLN
Włochy	3593,07 EUR	16 417,81 zł
Francja	3322,09 EUR	15 179,63 zł
Grecja	3060,00 EUR	13 982,06 zł
Dania	22 943,44 DKK	14 057,45 zł

Kursy z dnia 14 maja 2020 r.: EUR/PLN 4,5693 zł; DKK/PLN 0,6127 zł

Koszt terapii APA wyznaczono przy uwzględnieniu dziennej dawki 240 mg zgodnie z ChPL [81]. Koszty leczenia po progresji wyznaczono zgodnie z rozpowszechnieniem oraz czasem trwania poszczególnych terapii przedstawionymi w rozdziale C.3.1. Pozostałe koszty, tzn. koszty podania leku, kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii, leczenia działań niepożądanych oraz opieki terminalnej przyjęto na takim samym poziomie jak dla DAR. Szczegóły zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 64.  
Koszty związane z terapią APA + ADT – wariant podstawowy

Kategoria	APA + ADT	ADT	
<b>Koszty naliczane co cykl</b>			
<b>Koszty terapii</b>	APA	13 982,06 zł	0,00 zł
	ADT – pierwszy cykl		198,40 zł
	ADT – kolejne cykle		180,19 zł
<b>Koszty podania leków</b>	APA		0,00 zł
	ADT		61,89 zł
<b>Koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii</b>	211,43 zł		81,17 zł
<b>Koszty naliczane jednorazowo</b>			
<b>Koszty leczenia działań niepożądanych</b>	SSEs	4,69 zł	0,00 zł
	AEs	1 047,08 zł	740,31 zł
<b>Koszty leczenia po progresji choroby</b>	Terapia	84 488,89 zł	114 759,52 zł
	Podanie	915,58 zł	1 295,78 zł
	Monitorowanie	3 717,63 zł	5 198,42 zł
<b>Koszty opieki terminalnej</b>			10 423,26 zł

Tabela 65.  
Koszty leczenia po progresji w ramieniu APA + ADT oraz ADT – analiza wrażliwości

Wariant analizy	APA+ ADT	ADT
Scenariusz K-2	48 366,28 zł	57 789,88 zł
Scenariusz K-3	152 846,31 zł	207 581,43 zł

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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





Lp.	Grupa 1					Grupa 2					Grupa 3					Grupa 4				
	T	W	W	T	T	T	W	W	T	T	T	W	W	T	T	T	W	W	T	T
1																				
2																				
3																				
4																				
5																				
6																				
7																				
8																				
9																				
10																				
11																				
12																				
13																				
14																				
15																				
16																				
17																				
18																				
19																				
20																				
21																				
22																				
23																				
24																				
25																				
26																				
27																				
28																				
29																				
30																				
31																				
32																				
33																				
34																				
35																				
36																				
37																				
38																				
39																				
40																				
41																				
42																				
43																				
44																				
45																				
46																				
47																				
48																				
49																				
50																				
51																				
52																				
53																				
54																				
55																				
56																				
57																				
58																				
59																				
60																				
61																				
62																				
63																				
64																				
65																				
66																				
67																				
68																				
69																				
70																				
71																				
72																				
73																				
74																				
75																				
76																				
77																				
78																				
79																				
80																				
81																				
82																				
83																				
84																				
85																				
86																				
87																				
88																				
89																				
90																				
91																				
92																				
93																				
94																				
95																				
96																				
97																				
98																				
99																				
100																				

Kryterium	Grupa 1					Grupa 2					Grupa 3					Grupa 4				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1																				
2																				

**[Redacted Section Header]**

**[Redacted Section Header]**

Kryterium	Grupa 1					Grupa 2					Grupa 3					Grupa 4				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1																				
2																				
3																				
4																				
5																				
6																				
7																				
8																				

Lp.	Grupa 1					Grupa 2					Grupa 3					Grupa 4						
	T	U	U	T	T	T	T	U	T	T	T	U	U	T	U	T	T	T	U	T	T	
1																						
2																						
3																						
4																						
5																						
6																						
7																						
8																						
9																						
10																						
11																						
12																						
13																						
14																						
15																						
16																						
17																						
18																						
19																						
20																						
21																						
22																						
23																						
24																						
25																						
26																						
27																						
28																						
29																						
30																						
31																						
32																						
33																						
34																						
35																						
36																						
37																						
38																						
39																						
40																						
41																						
42																						
43																						
44																						
45																						
46																						
47																						
48																						
49																						
50																						
51																						
52																						
53																						
54																						
55																						
56																						
57																						
58																						
59																						
60																						
61																						
62																						
63																						
64																						
65																						
66																						
67																						
68																						
69																						
70																						
71																						
72																						
73																						
74																						
75																						
76																						
77																						
78																						
79																						
80																						
81																						
82																						
83																						
84																						
85																						
86																						
87																						
88																						
89																						
90																						
91																						
92																						
93																						
94																						
95																						
96																						
97																						
98																						
99																						
100																						

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]